INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

GHID DE CONDUITĂ DIAGNOSTICĂ ȘI TRATAMENT PENTRU IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE COMBINATE SEVERE ȘI CELULARE

CHIȘINĂU ∗ 2020

Ediție aprobată de Consiliul de Management al Calității al USMP „Nicolae Testemițanu"(proces verbal nr.4 din 5 mai 2019)

Autori:

Lucia Andrieș – IP USMF „Nicolae Testemițanu", șef Laborator de alergologie și imunologie clinică, dr.hab.șt.med.,prof.univ.

Ninel Revenco - IP USMF „Nicolae Testemițanu", șef Departament Pediatrie, dr.hab.șt.med., prof.univ.

Victoria Sacara - IP USMF „Nicolae Testemițanu", dr.hab.șt.med., confer.univ.

Doina Barba - IP USMF „Nicolae Testemițanu", dr.șt.med., confer.univ.

Tamara Țurcanu - IP USMF „Nicolae Testemițanu", dr.șt.med., confer.univ.

Alexandr Dorif - IP USMF „Nicolae Testemițanu", cercetător științific

Veronica Chiveli - IP USMF „Nicolae Testemițanu", cercetător științific

Oxana Turcu - IP USMF „Nicolae Testemițanu", dr.șt.med., confer.univ.

Anatolie Vișnevschi IP USMF „Nicolae Testemițanu" , șef Catedra medicină de laborator, dr.hab.șt.med., confer.univ.

Referenți:

- ***Ion Mihu*** - dr.hab.șt.med., prof.univ., șef secție Gastrologie IMSP Institutul Mamei și Copilului;
- ***Elena Privalov*** – IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc", dr.șt.biol., conf.cerc.

Ghid de conduită diagnostică și tratament pentru imunodeficiențele primare combinate severe și celulare / Lucia Andrieş, Ninel Revenco, Victoria Sacara [et al.] ; Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu". – Chişinău : S. n., 2020 (Tipogr. „Foxtrot"). – 68 p. : fig., tab.

Referinţe bibliogr.: p. 64–66 (48 tit.). – 100 ex.

ISBN 978-9975-89-190-5.

616-092-07-08:612.017

G 49

Acest ghid a fost realizat în cadrul proiectului *"Elaborarea metodelor inedite de diagnostic, inclusiv de screening al maladiilor imunodeficitare în baza studiului clinico-imunologic și molecular- genetic al pacienților cu suspecție la imunodeficiențe primare" cu cifrul 20.80009.8007.13*

C U P R I N S

ACRONIME ȘI ABREBIERI

Ac	*Anticorp*
AcMo	*Anticorp monoclonal*
AD	*Moștenire autosomal dominantă*
ADA	*Adenozin deaminaza*
ADN	*Acid dezoxiribonucleic*
AFP	*Alfa-fetoproteină*
Ag	*Antigen*
ALPS	*Sindromul limfoproliferativ autoimun*
Anti-PPS	*Anticorpi antipolizaharide pneumococice*
APC	*Celule prezentatoare de antigen*
AR	*Moștenire autosomal recesivă*
A-T	*Ataxia telangiectazia*
BCR	*Receptorul pentru antigen al limfocitului B*
BLNK	*BLNK (linker a limfocitelorB)*
Btk	*Tirozinkinaza Bruton*
CD3;CD4;CD8;CD16/56;CD19	*Clasteri de diferențiere a limfocitelor*
$CD3^+$ $CD4^-CD8^-$	*Celule T dublu negative*
CIC	*Complexe imune circulante*
CMV	*Virusul citomegaloviral*
CMCC	*Candidoza muco-cutanată cronică*
CPC	*Cord pulmonar cronic*
CRP	*Proteina C reactivă*
CSH	*Celule stem hematopoietice*
CT	*Tomografia computerizată*
EBV	*Virusul Epstein Barr*
ESID	*Societatea Europeană pentru imunodeficiența primară*
GCS	*Glucocorticosteroizi*
HIES	*Sindromul hiper –IgE*
HIV	*Virusul imunodeficienței umane*
HLA	*Antigene leucocitare umane*
IDP	*Imunodeficiența primară (congenitală)*
IDS	*Imunodeficiență severă*
IFN-γ	*Interferon gama*
IIR	*Indicele imunoreglator*
IGIV	*Imunoglobulina pentru administrarea intravenoasă*
IgM, IgG, IgA, IgE	*Clase de imunoglobuline*
IL	*Interleukine*
IL-R	*Receptor pentru interleukină*
IMSP	*Instituție medico-sanitară publică*
IPEX	*Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked*

Jak3	*Janus Kinaza 3*
KREC	*Kappa deleting recombination exizion cicle. Metodă molecular-genetică de testare a limfocitelor B naive*
LB	*Limfocit B*
LT	*Limfocit T*
MHC	*Complexul major de histocompatibilitate*
NBS	*Sindromul rupturilor cromozomiale Nijmegen*
NBT	*Nitoblue tetrazolium (colorant)*
NGEJ	*Non homologous end joining*
NK	*Natural Killer*
PCR	*Reacția de polimerizare în lanț*
PHA	*Fitohemaglutinină*
PMN	*Leucocite polimorfonucleare (neutrofile, eozinofile, bazofile)*
RDS	*Analiza de sensibilitate pentru sindromul Nijmegen*
RMN	*Rezonanța magnetică nucleară*
Rituximab	*AcMo anti-CD20*
RI	*Radiație ionizantă*
RFX	*Factorul reglator X*
RS-SCID	*Radiosensibilitate crescută SCID*
RTCG	*Reacția transplant contra gazdei*
SCID	*Deficiența imună severă combinată*
SDG	*Sindromul DiGeorge*
SI	*Sistemul imun*
SLAM	*Signaling lymphocytic activation molecule*
SNC	*Sistemul nervos central*
SVCF	*Sindromul velocardiofascial*
TAP	*Transporter for Antigen Prezentation*
TCR	*Receptorul limfocitelor T pentru antigen*
TGI	*Tractul gastrointestinal*
TNFα	*Tumor necrosis factor alfa*
TNFRSF6	*Tumor necrosis family receptor super*
TREC	*T-cell receptor excizion cicle. Metodă molecular-genetică de testare a limfocitelor T naive*
VSH	*Viteza de sedimentare a hematiilor*
WASP	*Proteina WAS*
XLP	*Sindromul limfoproliferativ X-lincat*
XL	*Transmitere X-lincată*

INTRODUCERE

Imunodeficiența combinată severă (SCID - Severe Combined Immunodeficiency Disease) înglobează un grup de sindroame genetic determinate, la originea cărora se regăsesc defecte moleculare ce determină dereglarea cascadei de reacții imune, a proceselor de proliferare, diferențiere și a funcțiilor celulelor imunocompetente. În aceste forme nosologice se constată o cantitate minoră sau absența totală a limfocitelor T, scăderea funcției limfocitelor B, iar în unele cazuri - absența funcțională a killerilor naturali. Timusul în această patologie are aspectul organului fetal cu păstrarea celulelor endodermale stromale, dar cu absența celor limfoide stem. Ca rezultat are loc dezvoltarea precoce a maladiilor infecțioase recidivante cu decesul copiilor în primii doi ani de viață. Progresele biologiei moleculare și tehnologiile avansate de laborator au demonstrat că incidența acestei patologii poate atinge rata de 1:10000 de nou-născuți comparativ cu 1:50000 - 1:100000 de cazuri ce se detectau anterior. În unele populații cu frecvența înaltă de cupluri înrudite boala se poate atesta la nivelul de 1:2000 de nou-născuți.

Identificarea timpurie a maladiilor ereditare la copii este dintre preocupările de prim ordin ale medicinii contemporane, dată fiind cota înaltă a patologiei congenitale și ereditare în structura invalidității și mortalității din perioada infantilă. Este cunoscut faptul, că circa 5% din nou-născuți prezintă diverse defecte genetice, iar cca 30% din fondul de paturi al staționarelor pentru copii din țările cu sisteme de sănătate dezvoltate sunt ocupate de bolnavii cu defecte congenitale sau moștenite. Spectrul formelor patologice ereditare crește continuu, iar multe dintre maladiile cronice invalidizante ale adulților sunt consecințe ale diagnosticului genetic tardiv. Dezvoltarea complicațiilor severe și ireversibile influențează esențial calitatea vieții pacienților cu maladii ereditare, necesitând mari costuri economice pentru terapia simptomatică și întreținerea copiilor invalizi pe parcursul întregii vieți. Nivelul adaptării sociale a acestor copii, starea lor fizică și psihică sunt de valori minore, iar peste 2/3 din copiii cu patologie ereditară au capacități școlare și funcționale scăzute. Astfel, depistarea timpurie, reabilitarea și socializarea copiilor cu maladii ereditare, precum și profilaxia acestor suferințe sunt preocupări cu un important impact medical, dar și social-economic.

Încă în secolul 20 au devenit accesibile metode eficiente de terapie a unor forme de afecțiuni ereditare, care, fiind recunoscute în faza preclinică, sunt evitate evoluțiile letale și invaliditățile severe. Cea mai simplă și sigură metodă de depistare timpurie a acestor maladii este screening-ul neonatal. Această tehnologie contemporană permite nu doar diagnosticarea nou-născuților bolnavi la stadiul preclinic de dezvoltare a maladiei cu administrarea tratamentului oportun, prin ea se delimitează grupele de risc al copiilor care necesită monitoring medico-genetic și se indică testul de portaj al genei mutante cu realizarea obligatorie a diagnosticului prenatal în familiile cu anamneză compromisă.

În prezent programele de screening neonatal sunt implementate în peste 50 de state ale lumii și includ circa 50 de maladii ereditare, iar examenul propriu zis s-a transformat dintr-un test biochimic într-o tehnologie contemporană cu programe de diagnostic concrete, cu exigențe înalte față de diagnosticul de laborator etc.

Ca și pentru multe maladii considerate rare, problema principală a imunodeficiențelor primare inclusiv SCID, este diagnosticul tardiv, care presupune terapia neadecvată și temporizată a acestor pacienți. În ultimul timp în practica medicală problema hipodiagnosticului IDP se rezolvă prin includerea în programele naționale a testărilor genetice a nou-născuților la SCID și alte forme de IDP.

În Republica Moldova nu a fost încă elaborat un program de screening al nou-născuților la SCID și agamaglobulinemie prin utilizarea metodelor cantitative de apreciere a TREC și KREC,

testarea claselor de imunoglobuline serice sangvine. Organizarea și realizarea unui astfel de program necesită investiții financiare, care la sigur vor fi compensate din contul reducerii mortalității infantile și a reducerii numărului de invalizi din copilărie, reușind menținerea sănătății și capacității de muncă a indivizilor care astfel beneficiază de terapie adecvată. Actualmente majoritatea pacienților cu SCID din țara noastră se sting în primul an de viață în urma infecțiilor bacteriene și virale generalizate datorate absenței diagnosticului și a terapiei patogenetice.

IDP evoluează sub multiple măști fenotipice și frecvent mimează alte maladii, iar specialiștii din asistența medicală primară nu posedă vigilența cu referire la aceste maladii, bolnavii fiind supuși unui șir lung de investigații până la stabilirea diagnosticului credibil. În plus, complicațiile survenite pe parcursul maladiei deseori devin ireversibile în pofida tratamentului administrat.

Frecvența de înregistrare a IDP în diferite țări este diversă: Germania atestă o rată de 1:46000, Franța – de 1:13000 populație etc. Se consideră că 1-2% din populația globului suferă de IDP, iar experții au constatat mai mult de 300 de gene specifice capabile să inducă aceste maladii.

Introducerea programului de screening la SCID poate reduce durata etapei de diagnostic, rezultând inițierea precoce a terapiei adecvate la nou-născuți și reducerea cazurilor de septicemie neonatală și mortalitate infantilă. Concomitent, crearea registrului de MID care să include datele demografice, clinice, imunologice ale pacienților va permite estimarea frecvenței prognostice a formelor de IDP și a șanselor de dezvoltare a complicațiilor autoimune, inflamatorii și limfoproliferative.

Reieșind din frecvența veridică de înregistrare a acestei clase de maladii, calculată în baza cercetărilor populaționale și a proiectelor-pilot de screening la SCID în diverse comunități, se pot proiecta acțiuni de profilaxie și terapie mai eficientă a IDP în Republica Moldova.

1. IMUNODEFICIENȚA COMBINATĂ SEVERĂ (SCID)

Imunodeficiența combinată severă (SCID - Severe Combined Immunodeficiency) este o deficiență imună determinată genetic, caracterizată prin absența completă de limfocite T mature în prezența sau absența celulelor B și NK, carență prin care se dezvoltă la vârste precoce infecții severe virale, bacteriene și fungice, inclusiv oportuniste, iar în absența terapiei patogenetice decesul survine în primii doi ani de viață a copilului.

Epidemiologie. Frecvența de ansamblu a SCID este de 1:50.000 nou-născuți cu predominarea printre pacienți a persoanelor de sex masculin.

Etiologie și patogenie. Patogenia maladiei este definită de deficiul factorilor cheie necesari pentru maturizarea limfocitelor T. Actualmente este cunoscută natura genetică a mai multor forme de SCID. Defectele genetice responsabile de dezvoltarea lor sunt prezentate în tab. 1.

Moștenirea X-linkată se constată în aproximativ 50% de cazuri, iar în celelalte forme – cea autosomal recesivă.

Tabelul 1.

Imunodeficiența combinată severă, tip de moștenire și dereglările imune

Imunodeficiența combinata	**Tipul moștenirii**	**Particularități clinice**	**IgG**	**Limfocite circulante**		
				T	**B**	**NK**
			SCID T^-B^+			
SCID X-lincată	XL		↓↓	↓↓	N/↑	↓↓
Defect Jak3	AR		↓↓	↓↓	N/↑	↓↓
Defect IL-7R	AR		↓↓	↓↓	N/↑	N
Deficit CD45	AR	Celule Tγδ normale	↓	↓↓	N/↑	↓
Deficit CD3ε	AR		↓	N/(↓CD3)	N	N
			SCID T^-B^-			
Dischinezia reticulară	AR	Granulocitopenie, trombocitopenie, surditate	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
SCID RAG1/RAG2	AR	Dereglarea recombinării V(D)J	↓↓	↓↓	↓↓	N
Deficit ADA	AR	Dilatarea articulațiilor osteocondrale	↓↓	↓↓	↓	↓
Deficit Artemis (SCID RS)	AR	Sensibilitate sporită la radiație	↓↓	↓↓	↓↓	N
			Alte imunodeficiențe combinate			
Sindromul Omenn	AR	Eritrodermie, hepatosplenomegalie, eozinofilie	↓↓	↓/N	↓↓	N/↑
Deficitul PNP	AR	Anemie hemolitică autoimună, dereglări neurologice	↓/N	↓↓	↓/N	↓/N
Deficit ZAP-70	AR		↓/N	↓(CD8↓↓)	N	N
Deficit CD25	AR		N	↓	N	N
Deficit CD3γ	AR		N	N(↓CD3)	N	N
Deficit TAP	AR	Vasculită	N	↓(↓↓CD8)	N	N
Deficit MHC-II	AR		↓/N	↓(↓↓CD4)	N	N
Deficit WHN		Alopecie, patologia epiteliului timic	↓↓	↓↓	↓	↓

Notă: XL – moștenire X-linkată; AR – moșternire autosomal recesivă; SCID – imunodeficiență combinată severă :Jak3 – Janus kinază 3; IL - interleukină; CD – cluster de diferențiere; ADA - adenozin deaminază; PNP - Purin nucleozid fosforilaza ; ZAP – proteină Z asociată; TAP – proteina de transport asociată; MHC – complex major de histocompatibilitate; WHN – wingedhelix nude C (factor de transcripție).

Clasificarea SCID

În baza diferențelor de fenotip imun, SCID poate fi divizat în patru grupe: SCID $T^-B^+NK^+$, $T^-B^-NK^+$, $T^-B^+NK^-$ și $T^-B^+NK^-$. În dependența de gena modificată se determină moștenire autosomal recesivă și X-linkată (fig.1).

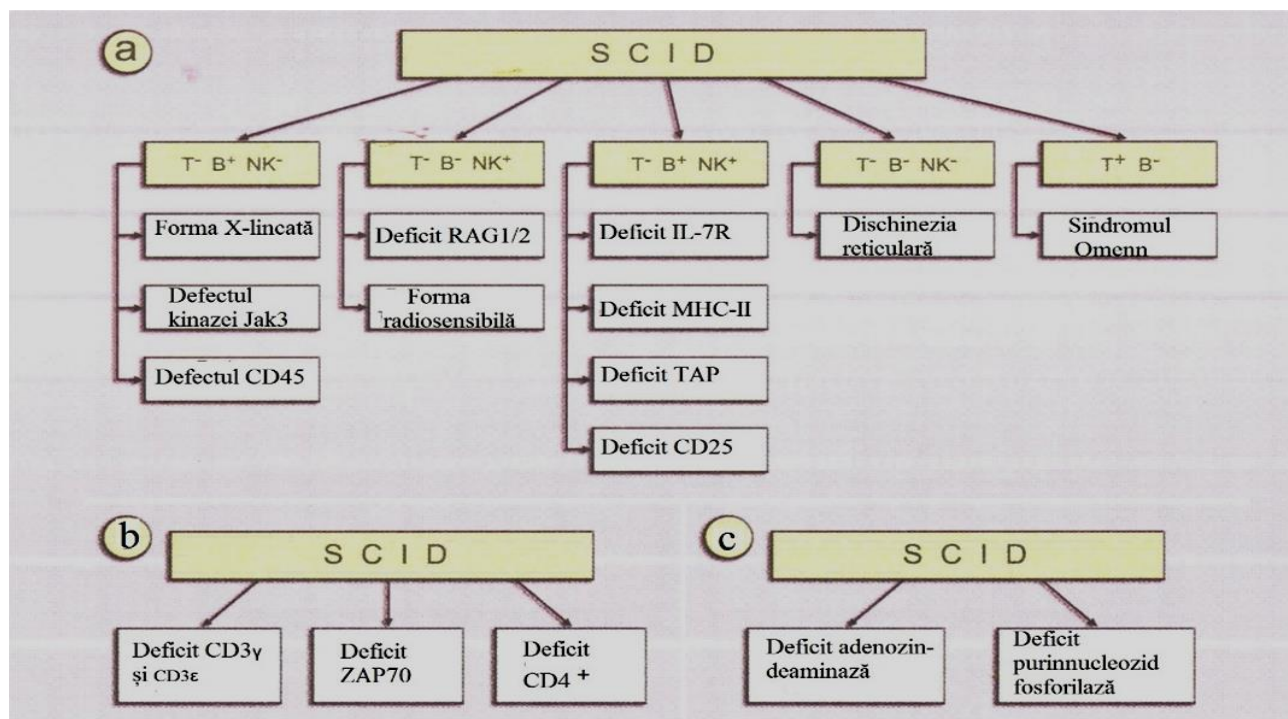


Figura 1. **Formele principale de imunodeficiență combinată severă**

a) Formele SCID dependente de defectele celulelor T^-, B^- sau NK;

b) Defecte a subpopulațiilor celulelor T;

c) Deficitul enzimelor metabolismului purinic, care induc dezvoltarea simptomaticei clinice a SCID;

Tabloul clinic al maladiei practic nu depinde de varianta genetică, cu excepția sindromului Omenn, la originea căruia mai frecvent se disting mutațiile genelor *RAG1 și RAG2.*

Clinica SCID. Pentru pacienții cu SCID este caracteristică apariția precoce, în primele săptămâni sau luni de viață, a manifestărilor clinice sub formă de diaree persistentă, sindrom de malabsorbție, infecții ale pielii și mucoaselor (în primul rând candidoza), alterarea progresivă a tractului respirator. Agenți etiologici ai infecțiilor interpuse pot fi bacteriile, virusurile, fungile, microorganismele condiționat patogene (în primul rând, *Pneumocystis jiroveci/ carinii*). Infecția citomegalovirală evoluează sub formă de pneumonie interstițială, hepatită, corioretinită. Enterovirusurile și adenovirusurile induc meningoencefalite. Frecvent se înregistrează candidoza mucoaselor și pielii cu evoluție recidivantă, persistentă. În cazul vaccinării copilului cu BCG în materninate sau mau târziu, este caracteristică dezvoltarea regională sau/și generalizată a infecției cu *M. bovis* cu aspect de indurație și alterare cazeoasă pe locul contaminării, adenopatia regională, infecții tegumentare specifice sub formă de erupții sau strofulus etc.

Pe fondalul infecțiilor severe se constată retard în dezvoltarea fizică și motorie. De menționat, că la pruncii cu SCID nu se profilează toate simptomele descrise și pe parcursul primelor 2-3 luni aceștia cresc și se dezvoltă aproape normal, în special dacă vaccinarea BCG nu a fost efectuată. Transferul transplacentar al limfocitelor materne poate induce simptomele reacției *grefă contra gazdei*. Ea se

manifestă, la general, sub formă de erupții cutanate eritematoase sau papuloase și/sau alterarea ficatului. Pentru unele forme genetice de SCID sunt caracteristice simptome suplimentare. Astfel, în SCID se asociază dereglarea metabolismului purinic (deficiența de adenozin deaminază (ADA) și purin nucleozid fosforilază (PNP) și pot apărea defecte scheletice: dilatarea extremităților costale, displazia bazinului. La acești pacienți au mai fost descrise și tulburări neurologice: nistagmus, surditate neurosenzorială, dereglări spastice, anomalii de dezvoltare psihomotorie (independent de infecții). Sindroame concomitente în deficiența PNP sunt uremia și uricuria. În unele cazuri la bolnavii cu deficiența de PNP se constată plegii, pareze, ataxie, tremor, retard mental.

Un loc aparte în grupul SCID îl ocupă sindromul Omenn, care mai frecvent se înregistrează la defectele genelor *RAG1 și RAG2,* dar au fost descrise și în alte anomalii genetice. Deficitul total al *RAG1/RAG2* conduce la dezvoltarea unui tablou clinic tipic de SCID cu fenotip $T^-B^-NK^+$. În mutațiile missens ale genelor *RAG1/RAG2* funcția proteinei este parțial păstrată și ca rezultat se produc limfocite T oligoclonale, care proliferează în organele limfoide periferice și deseori au orientare antigenică. Manifestările maladiei apar practic imediat după naștere, cu erupții de tip exudativ, progresive și generalizate, alopecie, hepatosplenomegalie, limfadenopatie generalizată, diaree, precum și predispoziție la infecții, caracteristice pentru toate formele de SCID.

Principii generale de diagnostic al SCID

Anamneza. La colectarea anamnezei familiale se vor cerceta atent antecedentele de infecții severe recidivante și decesele ale copiilor de vârstă fragedă în urma maladiei. Decesele băieților din câteva generații ale familiei sugerează caracterul maladiei. Cuplul înrudit al părinților multiplică probabilitatea patologiei autosomal recesive. La interogarea părinților trebuie precizate particularitățile de dezvoltare a copilului, adaosul în greutate, termenii de apariție, frecvența și severitatea maladiilor infecțioase (diareea, alterările fungice ale pielii și mucoaselor, pneumonii și infecții cu altă localizare). Este necesară precizarea evoluției vaccinării BCG în maternitate, injuriile locale și afectarea ganglionilor limfatici regionali timp de 2-3 luni postvaccinare.

Examenul clinic

Aprecierea dezvoltării fizice a copilului. De regulă, pacienții cu SCID se prezintă cu retard ponderal din primele luni de viață, hipotrofia fiind datorată sindromului de malabsorbție. Bolnavii cu SCID fac frecvent pusee de subfebrilitate sau febră inexplicabilă, fără a se identifica un focar de infecție. Uneori, însă, se constată situația paradoxală de absență a reacției la infecția severă, generalizată.

Examinarea pielii și mucoaselor. Este important să se observe atent prezența BCG-itei regionale și generalizate, precum și a alterărilor candidozice ale pielii și mucoaselor, prezența macerației în regiunea perianală (ca rezultat al diareii cronice). Pentru sindromul Omenn este caracteristică eritrodermia generalizată, descuamarea generalizată, infecția secundară cu focare de zemuire.

Palparea ganglionilor limfatici. Este necesară aprecierea dimensiunilor ganglionilor limfatici periferici. Pentru bolnavii cu SCID este caracteristică hipoplazia țesutului limfatic, în primul rând a ganglionilor limfatici. În sindromul Omenn dimpotrivă, de regulă, este prezentă limfadenopatia generalizată.

Examinarea sistemului respirator. Etiologic pneumoniile în SCID sunt frecvent induse de *Pneumocystis jiroveci/ carinii*. Astfel de pneumonii sunt acompaniate de insuficiență respiratorie progresivă cu tahipnee, scăderea saturației cu oxigen, abundența de raluri crepitante.

Palparea ficatului, splinei. Hepatomegalia se constatată adesea ca manifestare a hepatitei toxice în defectele metabolismului purinic, ca manifestare a formei hepatice materno-fetale de RTCG sau ca manifestare a hepatitei imune în sindromul Omenn.

Diagnosticul de laborator.

Hemoleucograma în majoritatea cazurilor atestă limfopenie (1000 cel/μl și mai puțin). Dar numărul normal de limfocite nu exclude diagnosticul de SCID și poate rezulta din transmiterea transplacentară a limfocitelor de la mamă sau expansiunea celulelor NK și limfocitelor B, poate fi și manifestarea proliferării oligoclonale a limfocitelor T din sindromul Omenn. Pe fondalul procesului infecțios acut și cronic se atestă leucocitoză, neutrofilie cu deviere în stângă a formulei leucocitare. Dar în unele cazuri de infecții acute sângele poate fi areactiv, făcând dificil diagnosticul clar al episodului infecțios. Examenul sumar al sângelui deseori atestă anemie, geneza căreia este dependentă de inflamația cronică.

Analiza biochimică a sângelui include cercetarea obligatorie a ureei, creatininei, bilirubinei, ALAT, ASAT, LDH, FA, a glicemiei - probe necesare pentru detectarea afectării organelor interne.

Testarea imunologică. În toate formele de SCID la fenotiparea limfocitelor T se constată scăderea esențială a celulelor T și doar numărul de celule B și NK depinde de defectul genetic, care este definitoriu pentru SCID. Excepție face sindromul Omenn, care se manifestă prin proliferarea de limfocite T oligoclonale, numărul lor fiind normal sau chiar majorat. Pentru toate variantele de SCID, inclusiv sindromul Omenn, este caracteristică scăderea activității proliferative a limfocitelor.

În diagnosticul cazurilor complicate de SCID este recomandată cercetarea TREC/KREC, care estimează eficiența producerii de limfocite T în timus și măduva osoasă. Concentrația TREC este scăzută esențial în toate tipurile de SCID, indiferent de defectul genetic și manifestările clinice.

În majoritatea cazurilor la bolnavii cu SCID, în primele luni de viață se constată hipogamaglobulinemie**.** Dar, reieșind din normele minore de vârstă a copiilor, în primul an de viață, determinarea imunoglobulinelor deseori este puțin informativă pentru stabilirea diagnosticului de SCID. De menționat, că și concentrațiile înalte de imunoglobulina G în primele luni de viață sunt condiționate de persistența imunoglobulinelor materne primite transplacentar și astfel pot fi identificate și la copiii cu SCID. În sindromul Omenn pot fi constatate atât titre joase, cât și normale de imunoglobuline de toate clasele, dar pentru aceștia este caracteristică majorarea IgE. Chiar și la concentrații normale de imunoglobuline de toate clasele, în SCID specificitatea lor este afectată, ceea ce se poate evidenția după titrul minor de anticorpi postvaccinali la acești copii. Cercetările serologice la pacienții cu SCID sunt insugestive și de aceea nu trebuie utilizate.

Recoltarea biomaterialului (identificare bacteriană și fungică) cu aprecierea sensibilității la antibiotice se face din focarele de infecție, raclaje de pe mucoase (inclusiv însămânțarea sângelui și urinei la simptomatica respectivă), coproculturi, lavajul bronhoalveolar și prelevarea biopsică devin și ele necesare în prezența focarelor infecțioase. De menționat, că în SCID, infecțiile sunt frecvent induse de flora condiționat patogenă. La efectuarea vaccinului BCG este necesară microscopia materialului cu colorarea la bacteriile acidorezistente, precum și identificarea *M. bovis* prin metoda PCR. Se vor verifica și infecțiile virale, urmărind în primul rând viremia citomegalovirală cu utilizarea reacției cantitative de polimerizare în lanț.

Tiparea HLA

Odată ce s-a emis diagnosticul de SCID, trebuie realizată tiparea HLA, deoarece transplantul de celule stem hematopoietice în SCID este unica condiție de supraviețuire a acestor pacienți și trebuie efectuată în termene cât mai scurte de timp.

Analiza pentru identificarea mutației genelor se realizează cu ajutorul reacției de polimerizare în lanț și secvențierea ulterioară a produselor. De regulă, se începe cu cercetarea genei *IL-2RG* la persoanele de sex masculin, în consecutivitate normală. Dacă pacientul este de sex feminin, se testează celelalte gene. Identificarea cauzelor genetice ale maladiei la bolnavii cu SCID este

importantă pentru consultul familial și diagnosticul prenatal, dar nu este absolut necesară pentru pregătirea și realizarea transplantului de celule stem hematopoietice.

Diagnosticul instrumental

Ultrasonografia cavității abdomunale și a spațiului retroperitoneal devine necesară pentru aprecierea antrenării în proces a organelor interne. Tomografia computerizată a toracelui cu contrast se impune chiar în absența indicațiilor, dacă avem o anamneză de pneumonie confirmată și indiferent de prezența sau absența modificărilor pe radiografia toracelui. Tomografia computerizată a altor segmente se efectuează după indicații.

În prezența simptomelor de infecție acută se face radiografia toracelui, a sinusurilor paranazale în dinamică.

Alte investigații țin de prezența indicațiilor clinice respective.

Suspectând sindromul Omenn, vom căuta afectarea caracteristică a pielii, care ajută la confirmarea diagnosticului. Frecvența înaltă a corioretinitelor citomegalovirale după stabilirea diagnosticului de SCID face necesară monitorizarea oftalmologică.

Criteriile diagnostice:

- Persoane de ambele sexe cu manifestări infecțioase din primele luni de viață ce prezintă scăderea considerabilă a limfocitelor T, identificată în două cercetări consecutive;
- Depistarea mutației genei respective ce confirmă diagnosticul și consultul familial.

Diagnosticul diferențial se trasează cu:

- Manifestările infecției HIV;
- Cu alte sindroame de imunodeficiență combinată, în primul rând cu sindromul DiGeorge;
- Cu stările septice, în care sunt frecvenți indicii de limfopenie profundă tranzitorie;
- Cu defectele vaselor limfatice, în primul rând limfangiectazia intestinului, în care adesea se constată limfopenie, hipergamaglobulinemie și hipoalbuminemie.

Principiile managementului terapeutic:

Strategia terapeutică

SCID este o stare de urgență în pediatrie. Dacă SCID este diagnosticat în primele luni de viață, terapia adecvată și realizarea transplantului alogen HLA identic sau transplantul haploidentic medular sau de celule stem hematopoietice asigură supraviețuirea a peste 80% din pacienți, indiferent de forma imunodeficienței. În cazul diagnosticului tardiv se dezvoltă infecții severe, rezistente la terapia administrată și supraviețuirea pacienților scade esențial.

După stabilirea diagnosticului de SCID, pacienții trebuie să se întrețină în condiții gnotobiologice (boxă sterilă) cu instituirea terapiei antimicrobiene profilactice permanente: cu *antimicotice* – fluconazol, profilaxia infecției pneumocistice – cotrimoxazol, profilaxia infecției CMV – ganciclovir, terapia substitutivă cu imunoglobuline pentru administrare i.v. Deoarece în Republica Moldova vaccinul BCG, conform calendarului național de vaccinări, se aplică în primele zile de viață, copiii cu SCID, în majoritatea cazurilor, sunt astfel infectați și la aceștia se dezvoltă BCG-ite de diversă severitate (reacție locală până la generalizată). Infecția BCG necesită administrarea terapiei antituberculoase intensive și de lungă durată. În cazul asocierii infecțiilor se administrează terapia antibacteriană, antivirală și antifungică intensă. Dacă se impun transfuzii de componente sangvine (masă eritrocitară, concentrat de trombocite), se vor utiliza doar preparate iradiate și filtrate. În caz contrar se dezvoltă reacția posttransfuzională grefă contra gazdei.

Transplantul celulelor stem hematopoietice se realizează de la donatorul înrudit, compatibil sau neînrudit, sau de la cel haploidentic conform metodei standard și cu respectarea protocoalelor elaborate pentru SCID. În absența donatorului compatibil, înrudit, rezultatele haplotransplantării sunt

comparate cu cele ale transplantărilor neînrudite de la donatorul complet compatibil, dar haplotransplantarea este posibilă în termeni restrânși și de aceea este preferată la pacientul instabil.

Actualmente se realizează cercetări clinice, care vor da posibilitatea practicării de rutină a *terapiei genice,* în primul rând în SCID X-linkat și autosomal recesiv.

Exigențe pentru igiena personală.

Din momentul stabilirii diagnosticului de SCID și până la realizarea transplantului de celule stem se preferă întreținerea pacientului într-o boxă sterilă de staționar. Alimentarea copilului poate fi naturală. În cazul alimentației artificiale sunt mai indicate amestecurile delactozate sau a hidrolizatelor. Pentru nutriția complementară produsele se utilizează după prelucrarea termică, folosind apă fiartă sau îmbuteliată. Este interzisă utilizarea în rație a produselor care conțin tulpini bacteriene și fungice vii (biochefir, bioiaurt, brânzeturi cu mucegai), a produselor fermentate (kvas, varză fermentată).

Instituțiile medico-sanitare publice trebuie să fie dotate cu secție de reanimare, servicii de chirurgie capabile să efectueze intervenții pe torace și abdomen de diversă complexitate. În structura de state nu vor lipsi specialiștii gastroenterologi, oftalmologi, ORL etc. Este obligatorie existența laboratoarelor citologice, imunologice, bacteriologice, biochimice și expres. Pentru realizarea transplantului de celule stem hematopoietice pacientul este transferat în clinica respectivă, care posedă experiența transplantului medular în maladiile non-tumorale.

Prognosticul este favorabil (supraviețuire de 90%) în caz de transplant precoce cu celule stem hematopoietice, în schimb supraviețuirea pacienților cu SCID fără transplant de celule stem este de cca 8 luni. Dacă s-a efectuat *regrefarea limfocitelor B,* pacientul va avea nevoie de substituirea imunoglobulinelor pe toată durata vieții sale. Terapia fără transplantul de celule stem hematopoietice rezultă cu o letalitate de 98% în primii doi ani de viață.

Evidența de dispensar după transplantul de celule stem hematopoietice este condusă de către transplantologi sau imunologi: în primele 6 luni de viață - lunar, poate și mai frecvent după indicații și apoi - o dată la 3 luni. Terapia substitutivă cu imunoglobuline se administrează pe parcursul unui an, ulterior – la indicații. La necesitate, terapia concomitentă se efectuează în condiții de staționar sau în regim ambulatoriu în funcție de complicațiile post-transplant.

Cercetările de laborator ordonate post-transplant:

- Hemoleucograma completă - o dată în săptămână primele 3 luni, apoi o dată în lună pe parcursul unui an; mai frecvent - la indicație;
- Analiza biochimică a sângelui cu aprecierea activității enzimelor hepatice, PCR – o dată în lună primele 3 luni, ulterior o dată în 6 luni; mai frecvent – la indicație;
- Urograma – o dată la 3 luni și în maladiile intercurente;
- Evaluarea chimerismului - o dată în primele 3 luni, după indicație - și mai frecvent.

Cercetarea instrumentală include: ECG - o dată în an, USG abdominală o dată în 6 luni, radiografia toracelui - anual.

Periodicitatea controlului specializat – chirurg, stomatolog, ORL – anual.

Vaccinarea cu vaccinuri vii și inactivate este contraindicată, iar după un transplant de celule stem hematopoietice se poate efectua după 6 luni, conform unei scheme individualizate.

Posibilitățile intervențiilor chirurgicale și tratamentul ortodontic nu sunt restricționate.

Încadrarea în grad de invaliditate este recomandată.

Recomandările sociale și psihologice.

Până la transplantul de celule stem hematopoietice încadrarea în colectivități, călătoriile, practicarea sporturilor sunt contraindicate, iar după transplant este posibilă și restabilirea funcției imunitare.

Nașterea copiilor. După transplantul de celule stem hematopoietice se poate instala infertilitate.

Diagnosticul prenatal și consultul genetic.

Diagnosticul prenatal este indicat în toate sarcinile ulterioare ale cuplului cu forme autosomal recesive de SCID și la femeia cu SCID X-linkat. În formele X-linkate este necesară testarea la portajul genei la surorile mamei, după indicație – și a altor rude de sex feminin. În cazul formei autosomal recesive cuplurile înrudite ale acestor familii de asemenea se vor testa la portajul genei alterate.

În formele X-linkate de SCID diagnosticul prenatal nu este indicat, deoarece riscul îmbolnăvirii la băieți este absent, iar la fete – de 0,1%. Riscul portajului genei alterate la fiice este de 50%, de aceea testarea fiicei se efectuează până la perioada reproductivă.

În formele autosomal recesive de SCID riscul portajului genei incriminate la copiii de ambele sexe este de 100%, riscul de dezvoltare a maladiei la descendenții acestora există numai la cupluri consangvine, caz în care riscul este de 75%. Datorită acestui fapt, în cazul cuplurilor consangvine este necesară planificarea sarcinii și realizarea diagnosticului prenatal.

Disgenezia reticulară ($T^-B^-NK^-$ SCID) este o formă rară de SCID, caracterizată prin dereglarea maturizării precursorilor limfoizi și mieloizi la etapele precoce. Maladia se caracterizează prin limfopenie pronunțată, granulocitopenie, trombocitopenie, infecții severe, care conduc la decesul precoce al pacientului

SCID X-lincat $T^-B^+NK^-$ este forma cea mai frecvent înregistrată (peste 50% din totalitatea formelor de SCID). El se dezvoltă în rezultatul mutației genei lanțului λ comun (*CD132*) al interleukinelor 2, 4, 7, 9, 15. Mutația lanțului λ conduce la blocada receptorilor și ca rezultat celulele țintă nu sunt capabile să răspundă la acțiunea interleukinelor respective.

IL-2 este unul din factorii principali de creștere a limfocitelor. La activarea celulelor T are loc expresia genelor *IL-2* și a receptorului respectiv (*IL-2R*). Țintele principale ale IL-2 sunt celulele T, B, NK activate. Acțiunea principală asupra limfocitelor T este inducția proliferării prin debordarea punctelor de restricție dintre fazele G1a și G1b ale ciclului celular. IL-2 acționează asupra limfocitelor B ca unul din factorii de creștere. Efectul este accentuat de IL-5 și TNFα. IL-2 intensifică proliferarea și activitatea citolitică a celulelor NK, extinde spectrul acțiunii lor citolitice.

Celulele țintă pentru IL-4 sunt în principal limfocitele B, pentru care interleukina este cel mai puternic factor de creștere. IL-7 participă la comutarea dezvoltării celulelor sangvine în direcția limfocitelor B, ea stimulează dezvoltarea precursorilor timici ai limfocitelor T, include rearanjamentul genelor TCR, contribuie la supraviețuirea celulelor T, asigură proliferarea antigen-independentă a celulelor T extratimice. Spre deosebire de majoritatea altor citokine, efectele IL-17 nu sunt ”dublate” de alți factori. Eliminarea genei *IL-17* conduce la golirea timusului, dezvoltarea limfopeniei totale și a imunodeficienței severe.

Efectele biologice principale ale IL-15 produsă de macrofage este stimularea proliferării celulelor NK. Dereglarea transmiterii semnalului de la receptorul pentru IL-15 induce absența celulelor NK. Rezultă astfel o serie de dereglări imune aparente la acești pacienți: absența celulelor T, NK și majorarea cantitativă a celulelor B. În absența efectului reglator al celulelor T se reduce esențial producerea de imunoglobuline de către limfocitele B.

Deficitul de Jak3. Tirozinkinaza familiei Janus - Jak3 este necesară pentru transmiterea semnalului activator de la lanțul gama total al IL-2, 4, 7, 9, 15 spre nucleul celulei. Deficiența de Jak3 induce dereglări esențiale ale diferențierii celulelor T și NK, ca și deficitul lanțului gama total. Dereglările

imunologice și manifestările clinice la pacienții cu deficit Jak3 sunt identice cu cele din SCID X-lincat.

Deficitul de CD45. Protein-tirozin-kinaza transmembranară specifică pentru celulele hematopoietice este necesară pentru transmiterea semnalului de la receptorul pentru antigen al celulelor T- și B. Mutația genei *CD45* conduce la dezvoltarea SCID, care se caracterizează prin scăderea evidentă a cantității de celule T^{-}și NK^{-}, prin titre normale de celule B și minorizarea progresivă a concentrației de imunoglobuline serice.

SCID T^{-} B^{-} NK^{+}.

Deficitul complet al RAG1-RAG2. Produsele proteice care activează recombinarea genelor (*recombination activating genes* - RAG1 și RAG2) inițiază formarea imunoglobulinelor și a receptorilor celulari T, necesari pentru diferențierea celulelor T și B. Astfel, mutațiile genelor *RAG* conduc la constituirea SCID. În această imunodeficiență sunt absente celulele T^{-} și B^{-}, cantitatea de celule NK fiind normală. Concentrația imunoglobulinelor serice este scăzută esențial.

SCID radiosensibil. Limfocitele T și B recunosc antigenele cu ajutorul moleculelor TCR și BCR (imunoglobulinice). Fragmentele antigenspecifice ale acestor receptori se compun din trei segmente: V-variabil, D-divers și J-unit. Polimorfismul fragmentelor antigenspecifice ale TCR și imunoglobulinelor asigură procesul de rearanjare somatică și recombinarea V(D)J. În procesul de recombinare a genelor imunoglobulinele și TCR proteinelor RAG induc rupturi ale lanțului bicatenar al ADN, care se restabilesc cu ajutorul unității de legare non-homologică (non homologous end joining-NGEJ). Ultima, precum restabilirea rupturilor ADN induse de radiație, implică antrenarea unui șir de proteinkinaze: protenkinaza ADN-dependentă (DNA-PK), DNA-ligase IV, Ku și proteinele Xrcc. Complexul proteic DNA-PK acționează ca sensor pentru depistarea rupturilor ADN, formând împreună cu Ku70, Ku80 un heterodimer, care unește capetele ADN. În faza finală cele două fragmente rupte ale ADN sunt legate de complexul DNA ligase IV/Xrcc4. Recent a fost semnalat un factor nou ce participă în procesul de recombinare V(D)J/NHEJ, denumit Artemis, necesar pentru stoparea ciclului celular în cazul injuriilor aduse ADN. Mutațiile genei *Artemis* conduc la dezvoltarea SCID autosomal recesiv cu radiosensibilitate crescută (RS-SCID), caracterizat prin absența limfocitelor T și B și prin instabilitate cromozomială.

SCID $T^{-}B^{+}NK^{+}$

Deficiența IL-7R. Predecesorii celulelor T- și B- expresează IL-7R, care conține lanțul alfa și gama. Expresia acestui receptor este critică pentru maturizarea limfocitelor T, dar nu și pentru dezvoltarea celor B. Mutațiile genei lanțului alfa a *IL-7R* conduce la dezvoltarea SCID cu fenotipul $T^{-}B^{+}NK^{+}$ și scăderea esențială a concentrației de imunoglobuline serice.

Deficitul MHC clasa I și II. În absența expresiei moleculelor MHC clasa I este scăzută cantitatea limfocitelor T $CD8^{+}$ și absentează activitatea celulelor NK. În absența MHC clasa II este scăzut nivelul limfocitelot T $CD4^{+}$. Au fost caracterizate câteva defecte genetice, dar acestea sunt localizate nu în genele MHC, dar în câteva factori diferiți, responsabili de reglarea expresiei lor. Sindromul ”limfocitelor nude” este o imunodeficiență ereditară, care se dezvoltă datorită absenței expresiei pe suprafața celulelor a complexului major de histocompatibilitate MHC clasa I-II. În această maladie din cauza defectelor genelor care controlează MHC II, nu are loc exprimarea moleculelor necesare pentru diferențierea și activarea celulelor $CD4^{+}$, este dereglată selecția celulelor T în timus și se dezvoltă o imunodeficiență severă. Genele alterate codifică patru factori de transcripție de specificitate înaltă (RFXANK, RFX5, RFXAP și CIITA), care reglează expresia MHC II. Primele trei sunt subunități ale RFX (Reglatory Factor X), care atașează complexul ADN și reglează promotorii MHC II; CIITA (Clasa transactivatorilor II) este un coactivator, care nu leagă ADN și controlează expresia MHC II.

Clinic se manifestă la vârsta de 3- 6 luni prin infecții respiratorii recidivante, pneumonii interstițiale, infecții virale torpide (adenovirus, virusul Herpes simplex ,CMV) și fungice. Paralel se dezvoltă sindromul malabsrobției, apre retardul fizic și mintal imunograma denotă absența reacțiilor la mitogene , absența formării anticorpilor și scăderea nivelului de imunoglobuline în plasmă.

Deficitul TAP (Transporter for Antigen Presentation). TAP este necesar pentru transportul peptidelor antigenice în reticulul endoplasmatic și atașarea lor la molecula MHC de clasa I. Au fost depistate defecte ale subpopulațiilor 1 și 2 a TAP (TAP1 și TAP2). Dereglările imune caracteristice pacienților cu deficitul de TAP sunt: carența selectivă de IgG2, absența răspunsului de anticorpi la antigenele polizaharide, expresia joasă a moleculelor HLA de clasa I pe suprafața celulelor. În această formă de SCID subiecții au o sensibilitate înaltă a mucoaselor tractului respirator la infecțiile bacteriene; sunt caracteristice alterările granulomatoase ale pielii. Infecțiile virale și cele induse de patogenii intracelulari se înregistrează rar. La unii pacienți au fost descrise fenomene ca debutul tardiv al manifestărilor clinice și evoluția asimptomatică a imunodeficienței.

Deficitul CD25. Mutația genei lanțului α al receptorului IL-2 (CD25) definește dezvoltarea SCID cu scăderea cantitativă și dereglarea procesului de proliferare a celulelor T periferice, dar cu celule B de factură normală. La asemenea pacienți se produce infiltrarea limfoidă a țesuturilor, fiind afectați pulmonii, ficatul, intestinul și oasele. Diferențierea timocitelor nu este dereglată, dar indiferent de expresia normală a CD2, CD3, CD4 și CD8, și $CD25^-$ timocitele corticale nu exprimează CD1. Se perturbă reglarea apoptozei în timus care incită expansiunea clonelor autoreactive în diferite țesuturi.

***SCID* PRIN DEFICITUL SELECTIV AL SUBPOPULAȚIILOR T**

Deficitul CD3λ și CD3ε. Complexul receptorilor de recunoaștere a antigenelor de pe celulele T constă din TCR și molecula CD3. Există două tipuri de TCR, fiecare din acestea conține câte două lanțuri peptidice αβ și λδ. Funcția principală a TCR este legarea peptidei antigenice asociate cu produsele complexului major de histocompatibilitate, iar a CD3 - de transmitere a semnalului antigenic în celulă. CD3 include 4-5 tipuri de molecule. Toate lanțurile complexului CD3 (ɣ, δ, ε, μ) sunt proteine transmembranare. Mutațiile genelor lanțurilor ɣ, δ sau ε determină reducerea cantității de celule T mature ce au expresia slabă a TCR. Mutațiile genei lanțului ε perturbă diferențierea timocitelor la nivelul $CD4^-$ și $CD8^-$. Deficitul CD3ɣ uman conduce la minorizarea cantității de limfocite T $CD8^+$ și $CD4^+$, $CD45RA^+$ cu conținut normal de $CD4^+$ $CD45RO^+$, NK și concentrația de imunoglobuline serice. Fenotipul clinic al deficitului CD3ɣ și CD3ε variază chiar printre membrii aceleiași familii - de la manifestare clară până la evoluția destul de calmă a maladiei.

Deficitul ZAP 70. Proteinkinazele familiei ZAP70/syk joacă un rol important în transmiterea semnalului de la receptorul de recunoaștere a antigenului, care-s necesare pentru dezvoltarea normală a limfocitelor T. ZAP 70 este necesară pentru diferențierea limfocitelor T α/β. În cazul deficitului ZAP 70 se dezvoltă deficitul selectiv al celulelor CD8. Cantitatea celulelor $CD4^+$ circulante este normală, dar au dereglări exprimate ale funcției în formă de absență a producției IL-2 și activității proliferative. Concentrația imunoglobulinelor serice este scăzută.

Deficitul celulelor $CD4^+$. Au fost descriși pacienți cu deficit exprimat al celulelor $CD4^+$ circulante și dereglarea imunității mediate celular, neinfectați cu virionul HIV. Concentrația imunoglobulinelor serice poate fi normală sau scăzută. Clinic deficitul celulelor $CD4^+$ se manifestă prin infecții oportuniste (meningită criptococică), candidoza mucoaselor.

Sindromul Omenn. RAG1-RAG2 participă în recombinarea genelor imunoglobulinelor și TCR. Deficitul total al RAG1/RAG2 determină evoluția SCID T^- B^- NK^+ . În cazul mutației missense a genelor *RAG1/RAG2* funcția RAG1/RAG2 este parțial păstrată (deficit incomplet RAG1/RAG2) și, respectiv, recombinarea V(D)J este dereglată parțial. Ca rezultat se dezvoltă sindromul Omenn –

maladie caracterizată prin debut precoce (în primele săptămâni de viață) cu erupții exudative, alopecie, hepatosplenomegalie, limfadenopatie generalizată, diaree, hipereozinofilie, hiperimunoglobulinemie E și predispunere la infecții. Acest sindrom se diferă de alte forme de SCID printr-o limfocitoză exprimată. Limfocitele circulante la pacienții cu sindromul Omenn Th2 activate ($CD45RO^{+}$ CD25/HLA- DR^{+}) produc IL-4 și IL-5. Producția IL-2 și IFNɣ este scăzută. Cantitatea de limfocite B circulante și imunoglobuline serice A, M, G este mult diminuată. Tabloul histologic se caracterizează printr-o structură anormală a organelor limfoide (absența foliculelor limfoide în ganglionii limfatici, splină, plăcile Payer și hipoplazia timusului cu absența corpusculilor Hassali); infiltrarea organelor limfoide, a pielii, pulmonilor și ficatului cu celule care au caracteristici proprii celulelor Langhergans, dar care nu conțin granulele Birbec specifice pentru ele; limfocite T și eozinofile. Cercetările de laborator atestă leucocitoză, eozinofilie, nivel elevat de IgE pe fundalul concentrației scăzute de alte clase imunoglobulinice. Se apreciază activitatea crescută a celulelor NK. Prognosticul este nefavorabil.

Deficitul enzimelor purinice. Deficitul a două enzime care catalizează metabolismul purinic – adenozin dezaminaza (ADA) și purin nucleozid fosforilaza (PNP) este asociat cu dezvoltarea insuficienței imune combinate. Ca rezultat al absenței acestor enzime se acumulează dezoxiadenozina și dezoxiguanina, care parțial sunt fosforilate în celulele limfoide, transformându-se în dezoxinucleozid-trifosfate care inhibă sinteza ADN. Dezoxinucleozidele sunt pentru celulele T mult mai toxice decât pentru celulele B.

Deficitul adenozin deaminazei (ADA). Deficiența ADA este una din primele forme indentificate de SCID. În cazul deficitului de ADA în celule se acumulează dezoxiadenozintrifosfat și S-adenozinhomocisteină. Acești metaboliți toxici inhibă proliferarea limfocitelor T și B și ca rezultat se deregleză funcția celulelor. Manifestările clinice ale deficitului ADA sunt foarte diverse și se întâlnesc nu numai la nou-născuți, dar și la copiii de vârsta mică și adulți. Sunt cunoscute peste 50 de variante de mutații ale genelor *ADA*. Există dependență între activitatea reziduală a ADA genetic determinată și fenotipul clinic și metabolic. La majoritatea pacienților cu deficit de ADA toate semnele de SCID se manifestă în perioade precoce de viață, dar sunt descrise și variante de debut tardiv, au fost detectați chiar și indivizi sănătoși cu deficit parțial al enzimei.

Deficitul de purin nucleozid fosforilază (PNP). În cazul deficienței PNP în celulă se acumulează dezoxiguanozintrifosfat, care inhibă proliferarea limfocitelor T. Deficitul de PNP este acompaniat de uricemie, uricurie. Ca și în cazul deficitului de ADA, la majoritatea pacienților cu deficit de PNP manifestările clinice ale SCID se dezvoltă la vârsta de nou-născut, cu toate că în unele cazuri a fost descris și un debut mai tardiv. Bolnavii sunt majoritar predispuși la infecții și maladii tumorale.

2. SINDROMUL WISKOTT-ALDRICH (WISKOTT-ALDRICH SYNDROME WAS)

Sindromul Wiskott-Aldrich **(*Wiskott-Aldrich syndrome WAS*)** este o imunodeficiență primară combinată, X-lincată, ce se manifestă prin trombocitopenie cu diametru mic al plachetelor, dereglări imunologice și dermatită atopică. Ca manifestare a patologiei pot fi artrita nespecifică recidivantă, astmul bronșic, maladiile inflamatorii ale intestinului însoțite de hemoragii și nefrite. Sunt afectați de această patologie indivizii de sex masculin. Există informații, că sunt înregistrate cazuri unice de maladie la fetițe, dependente de inactivarea non-aleatorie a cromozomului X sănătos.

Epidemiologie. WAS apare cel mai adesea la bărbați datorită modelului său recesiv de moștenire legat de X și care afectează între 1 și 10 bărbați dintr-un milion. Nu este prezent nici un factor

geografic. În conformitate cu datele OMS, bolnavii cu sindromul Wiskott-Aldrich supraviețuiesc în medie până la 20 de ani. Decesul survine din cauza infecțiilor, hemoragiilor și al tumorilor maligne. Sindromul se înregistrează cu o frecvență de 1:250.000 băieți din populația generală.

Etiologie și patogenie. Cauza maladiei este mutația genei *WAS*, ancorată pe cromozomul Xp11.22 - Xp11.23 cu alterarea proteinei WASP. Această proteină este exprimată exclusiv pe celulele hematopoietice și este reglatorul polimerizării actinei, având un rol important în formarea sinapsei imune, în mobilitatea celulei, precum și în deplasarea intracelulară a proteinelor. Mutația genei conduce la scăderea esențială sau absența totală a WASP cu dezvoltarea a trei forme maladive X-lincate ereditare: sindromul Wiskott-Aldrich, trombocitopenia X-lincată și neutropenia X-lincată (fig.2).

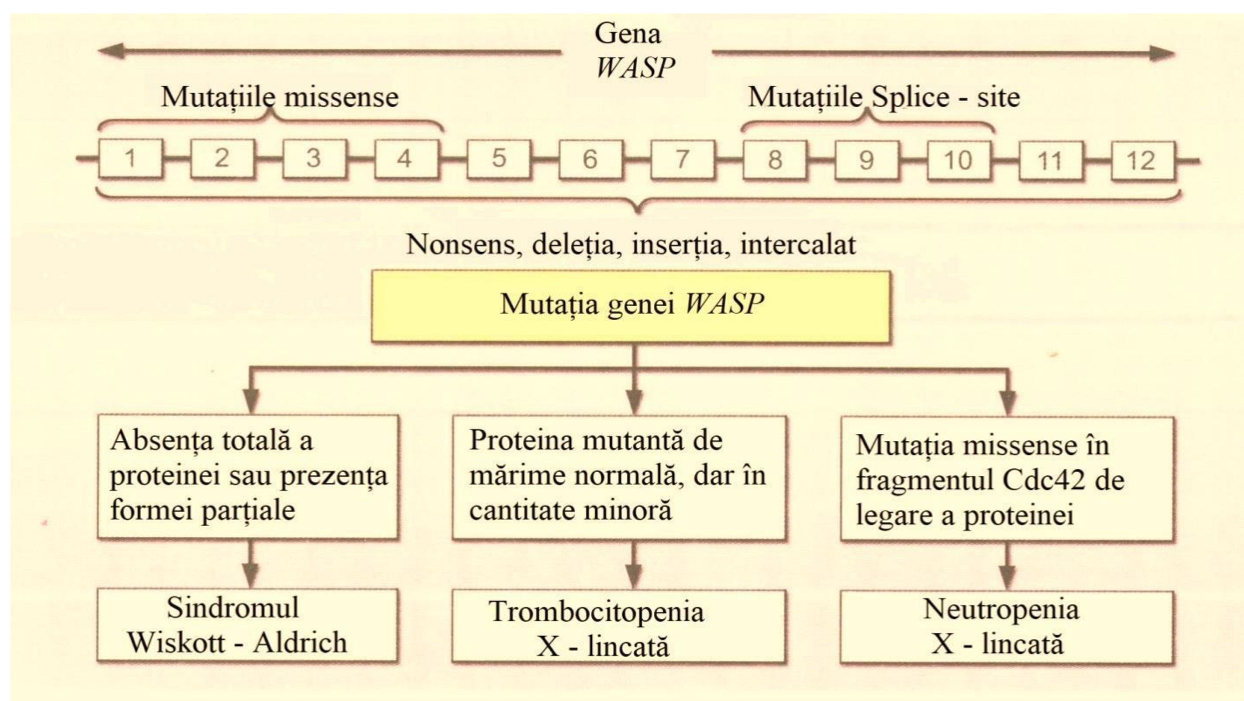


Figura 2. Mutațiile genei *WAS*

Mutația prin deleție, când proteina WASP este practic absentă, se manifestă prin trombocitopenie cu plachete mici, eczemă și infecții recurente. În cazul când proteina se formează, dar este anormală, sindromul se poate manifesta prin trombocitopenie X-lincată. La pacienții cu WAS este intensificată apoptoza. Gradul de expresie a WASP depinde de tipul mutației genei *WASP*. Au fost constatate corelații vizibile între expresia genei *WASP* și manifestările clinice ale maladiei, este parțială corelarea cu concentrația proteinei în celule, care la rândul său depinde de localizarea și tipul mutației. În cazul absenței complete a expresiei WASP se constată o evoluție mai severă a sindromului hemoragic, iar infecțiile bacteriene sunt de 4 ori mai frecvente decât la pacienții WASP - pozitivi. Pentru bolnavii WAS-negativi sunt caracteristice infecțiile induse *de Herpes Simplex, CMV, Candida, Aspergillus și Pneumocystis carinii*, iar pentru WAS-pozitivi – cele prin *Herpes Zoster*. Eczema și astmul bronșic mai frecvent afectează bolnavii WASP-negativi, dar maladiile inflamatorii autoimune sunt de aceeași frecvență în ambele grupe.

În dependență de gradul de manifestare a maladiei sunt specificate forme lejere (absența eczemei în anamneză, infecții non-frecvente și fără complicații sau eczemă cu evoluție ușoară), de severitate medie și severe (eczemă severă, infecții recurente rezistente la terapie, maladii autoimune și tumori maligne), caracteristice WAS clasic.

Dereglările imune în WAS. Severitatea defectului imun în WAS este variabilă. În majoritatea cazurilor este alterată imunitatea celulară și umorală (fig.3).

În sindromul Wiskott-Aldrich dereglările sistemului imun sunt multiple și apar datorită absenței proteinei WASP, care are un rol important în reorganizarea citoscheletului actinic. Nu se formează sinapsa imună dintre celulele T și cele APC, unul din elementele centrale ale răspunsului imun celular și umoral. Reorganizarea citoscheletului este decisivă și pentru procesul fagocitar și activitatea citolitică a celulelor NK. Mai sugestivă pentru WAS este scăderea nivelului seric al IgM pe fundal de concentrații normale de IgG și exuberante - de IgA și IgE.

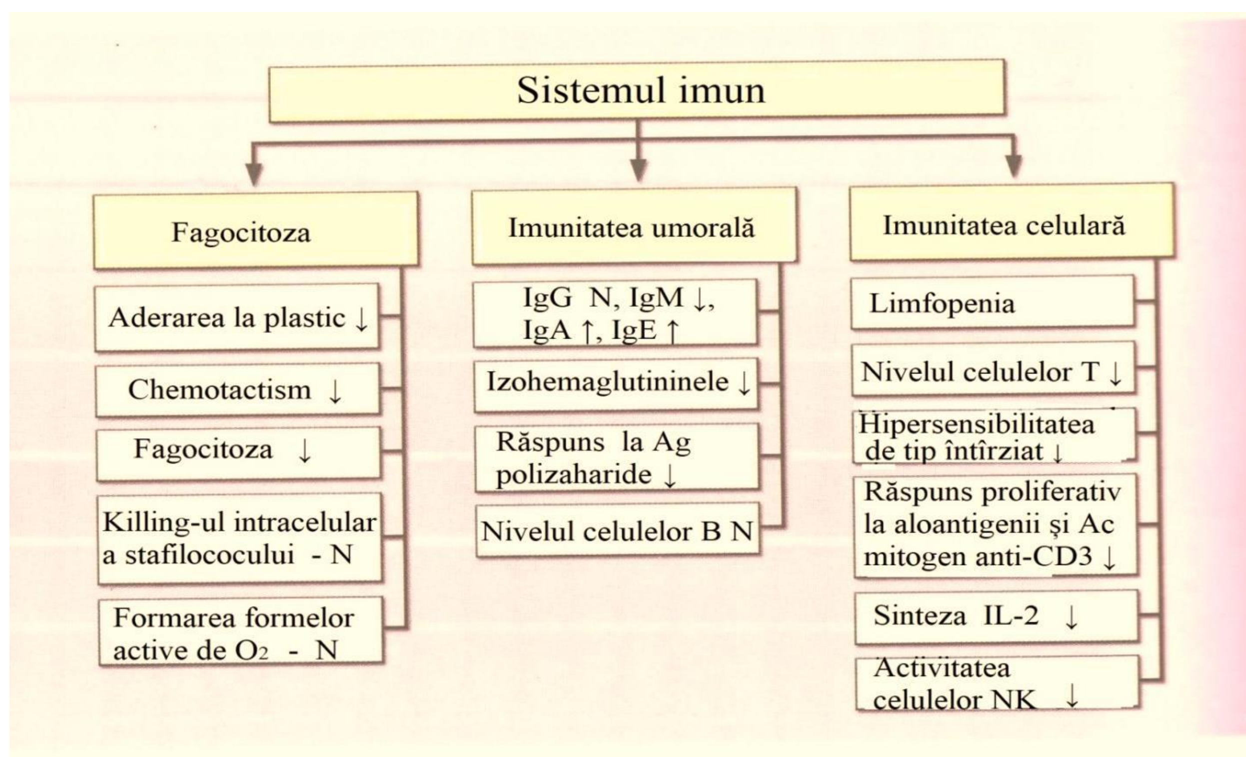


Figura 3. Particularitățile sistemului imun al pacienților cu sindromul Wiskott-Aldrich

Nivelul normal sau majorat al IgM este factorul de risc pentru dezvoltarea anemiei hemolitice autoimune și recidivelor trombocitopeniei după splenectomie. Bolnavii au scăzute titrele izohemaglutininelor, este dereglată producerea anticorpilor (Ac) la Ag polizaharide ale pneumococului, streptococului, E.coli, salmonelelor și Ac antivirali. Producerea de Ac la Ag proteic al streptococului este păstrată. De regulă, la vârsta de copil cantitatea limfocitelor la bolnavi este normală, limfopenia (< $1,0x10^9$/l) se constată mai frecvent după vârsta de 6 ani și este asociată cu scăderea nivelului de limfocite T $CD3^+$ și $CD4^+$. Este atenuat răspunsul proliferativ al celulelor T la mitogene, antigene și Ac monoclonali anti-CD3, este deficientă și hipersensibilitatea de tip întârziat. În splină nu se distinge o structură normală a centrelor germinative și a zonelor T. Cantitatea limfocitelor B rămâne în normă.

Clasificarea sindromului

Actualmente nu există o clasificare unică a WAS. Mai frecvent este utilizat un scor de puncte, care pornește de la postulatul că toți bolnavii cu WAS au trombocitopenie și că majoritatea bolnavilor dezvoltă imunodeficiențe de diferit grad de manifestare. Absența dermatitei sau dermatita atopică lejeră și infecțiile rare fără complicații corespund evoluției lejere a WAS (1-2 puncte). Dermatita

severă, infecțiile recurente, maladiile autoimune și tumorile maligne sunt caracteristice pentru așa-numita formă clasică a WAS, care este apreciată cu 3-4 baluri (medie severă) și 5 baluri (severă).

Tabloul clinic

Severitatea manifestărilor maladiei la pacienții cu WAS variază de la trombocitopenia intermitentă cu fenomene hemoragice minime până la forme severe cu sindroame infecțioase și autoimune exprimate. Actualmente nu s-a reușit, încă, stabilirea corelației clare dintre severitatea maladiei și tipul mutației. Divergența dintre câteva grupe de cercetători se poate explica prin absența clasificării de precizie a WAS și ca rezultat cercetătorii clasifică pacienții cu manifestări identice în mod diferit. La general, majoritatea mutațiilor missens din exonul 1și 2 definesc forme lejere, pe când cele non-sens și CPC (cordul pulmonar cronic) determină WAS severe.

Sindromul hemoragic indus de trombocitopenia evidentă este unul dintre cele mai severe manifestări clinice ale WAS, fiind prezent în 90% de cazuri la momentul stabilirii diagnosticului. De regulă, la copiii cu WAS el apare precoce, deja în perioada neonatală în formă de erupții peteșiale, cefalohematome, hemoragii din rana ombilicală, melenă, hematurie precum și hemoragii gastrointestinale și intracraniene. Ulterior apar hemoragii nazale și/sau intestinale, care deseori produc anemie posthemoragică. Hemoragiile sunt principala cauză de deces prin WAS.

Eczema sau dermatita atopică, cu divers grad de expresie, se manifestă în primul an de viață și frecvent asociază infectarea locală. La bolnavii cu WAS de evoluție lejeră eczema poate fi absentă sau poate fi tranzitorie.

Manifestările infecțioase. Cu vârsta majoritatea pacienților cu WAS manifestă deficiență imună progresivă. Ca rezultat al dereglărilor imune celulare și umorale la pacienții cu evoluție medie și severă se constată infecții frecvente, adesea aparente în primele 6 luni de viață. Printre acestea mai frecvente sunt otitele (78%), pneumonia (45%) și sinusitele (24%). Septicemia se constată la 24%, meningită – la 7% și infecții ale tractului gastrointestinal – la 13% de cazuri. Agenții etiologici frecvent depistați sunt *H.influenzae, S.pneumoniae, P.carinii, C.albicans*. Mai rar se înregistrează infecții virale, în primul rând alterarea citomegalovirală a ochiului, pulmonilor, altor organe. Maladiile fungice se întâlnesc rar. La bolnavii cu forme lejere de WAS informația despre infecții frecvente poate să fie absentă.

Maladiile autoimune. Dereglările autoimune se observă la 40% de bolnavi cu WAS. Mai frecvent se înregistrează anemia hemolitică, vasculitele și alterarea rinichilor. Dereglările autoimune sunt caracteristice pentru evoluția severă a maladiei. Unii pacienți pot dezvolta câteva forme de boală autoimună. Frecvent pacienții cu WAS dezvoltă trombocitopenia imună.

Tumorile maligne se dezvoltă preferențial la vârsta de adult sau în adolescență, dar pot fi diagnosticate și la copii. Majoritatea tumorilor au geneză limforeticulară, iar printre ele mai frecvent se întâlnesc limfoamele non-Hodgkin. Limfoamele au localizare extranodulară și se caracterizează prin prognostic nefavorabil. Deoarece pentru WAS este caracteristic un spectru larg de manifestări clinice, acest diagnostic trebuie căutat la toți băieții cu hemoragii, trombocitopenie ereditară sau precoce depistată. Infecțiile și dereglările imune pot fi absente sau, dimpotrivă , sunt intensiv manifeste. La unii bolnavi se pot dezvolta maladii autoimune. Conform consensului ESID criteriul absolut de stabilire a diagnosticului WAS este scăderea esențială a concentrației proteinei WASP în celulele sangvine și/sau depistarea mutației genei.

Diagnosticul WAS.

În anamneza familială a bolii trebuie urmărite cazurile repetate de infecții severe și/sau deces al băieților în perioada precoce, cu tablou clinic de maladii infecțioase și/sau hemoragii cu aprecierea termenilor de apariție, frecvenței și severității manifestărilor sindromului hemoragic (erupții

peteșiale, hemoragii, melenă), incidența maladiilor infecțioase la copil, prezența și expresivitatea dermatitei atopice, termenii și frecvența de spitalizare. Se va preciza prezența sindromului diareic și a colitei hemoragice.

Examenul clinic. Pacienții cu WAS pot avea retard statutar. La examenul pielii se va preciza prezența peteșiilor, echimozelor, manifestărilor dermatitei atopice, prezența focarelor infecțioase. La palparea grupelor de ganglioni limfatici periferici se apreciază mărimea, consistența și sensibilitatea algică. Pentru pacienții cu WAS este caracteristică limfadenopatia locală sau generalizată. Adeseori la acești pacienți se constată hepatosplenomegalie. Diagnosticul pacienților cu WAS este descris punctual în fig.4.

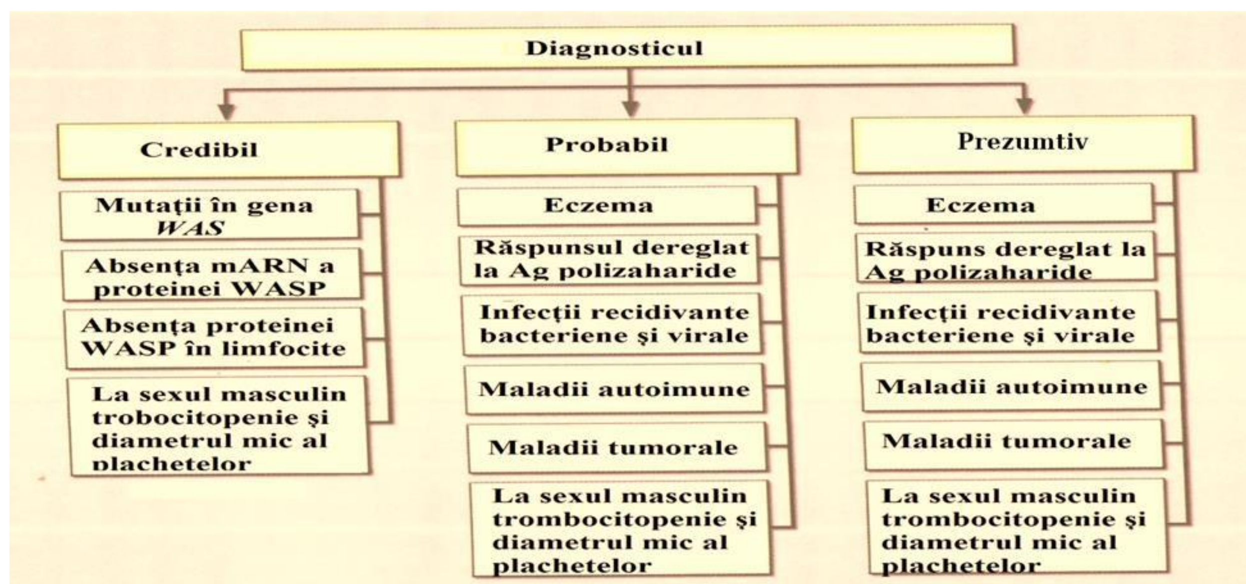


Figura 4. Diagnosticul sindromului WAS

Diagnosticul de laborator. Cea mai persistentă manifestare a WAS este trombocitopenia cu volum minor de trombocite. Volumul micșorat al trombocitelor este practic un simptom unical, care permite diagnosticul diferențial cu alte trombocitopenii. Aprecierea caracteristicilor funcționale ale trombocitelor în condițiile laboratorului clinic nu este recomandată, deoarece aceasta se complică de volumul redus de trombocite la bolnavii cu WAS. Cercetarea expresiei proteinei WASP permite nu doar confirmarea diagnosticului de certitudine, ci și predicția de prognoză a maladiei în dependență de concentrația acesteia din urmă. Pacienții cu expresia proteinei WASP au un prognostic mai favorabil.

Dereglările imune în WAS implică verigile celulare și umorale. Perturbările imunității celulare includ limfopenia, care se apreciază la pacienții cu WAS deja în perioada precoce. La acești pacienți, într-o măsură mai mare, sunt scăzute limfocitele T $CD8^+$ cu atenuarea reacției la mitogeni, scăderea proliferării la stimularea cu celule alogene și Ac monoclonali anti-CD3; sunt dereglate reacțiile de hipersensibilitate de tip întârziat la Ag specifice. Hipersensibilitatea de tip întârziat este dereglată în 90% cazuri. Testarea imunității umorale denotă scăderea moderată a limfocitelor B, reducerea nivelului de IgM, concentrația normală de IgG, dar majorarea nivelului de IgA și IgE. O particularitate a statusului imun al bolnavilor cu WAS este creșterea relativă și absolută a killerilor naturali. Pentru WAS este caracteristică incapacitatea bolnavilor pentru sinteza de Ac la Ag polizaharide. Primar acest deficit a fost descris ca absența la acești pacienți a izohemaglutininelor.

Ulterior a fost demonstrată absența producției de Ac la Ag polizaharide ale pneumococului, la lipopolizaharida VI a *E.coli,* la antigenele salmonelelor.

Hemoleucograma reflecă trombocitopenie, limfopenie, adeseori anemie, geneza căreia nu este descifrată.

Analiza biochimică a sângelui se realizează pentru aprecierea alterării organelor interne (ALAT, ASAT, LDH, FA, glucoza, ureea, creatinina, bilirubinemia).

Testarea claselor de imunoglobuline serice și fenotiparea limfocitelor este *destul de nespecifică* în WAS, dar uneori se constată modificări tipice.

Reieșind din faptul că WAS este o imunodeficiență combinată, este necesară verificarea la infecțiile virale, se caută în primul rând viremia citomegalovirală cu utilizarea RPL (reacția de polimerizare în lanț) calitativă.

Coprograma și cercetarea fecalelor la hemoragia ocultă se efectuează în suspecția de colită hemoragică.

Analiza molecular - genetică se realizează pentru identificarea mutației genei *WASP* cu utilizarea RPL și secvențierea ulterioară a produselor.

Diagnosticul instrumental. USG cavității abdominale și a spațiului retroperitoneal se realizează pentru detecția splenomegaliei. În prezența simptomaticei infecțioase acute se efectuează radiografia toracelui, sinusurilor paranazale în dinamică. Tomografia computerizată și alte investigații instrumentale se realizează după indicații.

Criteriile diagnosticului. Deoarece pentru WAS este caracteristic un spectru major de manifestări clinice diagnosticul trebuie efectuat la toți băieții cu hemoragii, trombocitopenie înnăscută sau depistată timpuriu. Infecțiile și dereglările imune pot fi absente sau dimpotrivă pot fi exprimate. La unii bolnavi pot să se dezvolte maladiile autoimune. Conform consensului de diagnostic elaborat de ESID criteriul absolut pentru stabilirea diagnosticului de WAS este scăderea esențială a concentrației proteinei WASP în celulele sangvine și/sau depistarea mutației genei.

Au fost descrise câteva cazuri de WAS la fetițe și s-a constatat că fetițele cu simptome WAS erau heterozigote după mutația în gena *WASP;* se consideră că manifestările la fetițe au fost asigurate de coincidența aleatorie a două evenimente: mutației în gena *WAS* și dereglarea inactivării cromozomului X. Sunt cunoscute câteva cazuri cu mutația aleatorie a WASP, care induce neutropenia severă congenitală. În acest caz n-au fost stabilite defecte trombocitare sau alte dereglări caracteristice pentru WAS clasic.

Diagnosticul deferențial trebuie să fie realizat cu purpura trombocitopenică idiopatică, care poate fi atât maladie suverană, cât și asociata altor stări imunodeficitare (de ex.,sindromul hiper-IgM). Este necesar de exclus și alte maladii X-lincate, care sunt însoțite de trombocitopenie, de ex., trombocitopenia X-lincată cu talasemie. Discheratoza congenitală X-lincată se caracterizează prin dereglări de pigmentare, leucoplachie, frecvență mare de tumori, atrezia glandelor lacrimale, anemie și trombocitopenie.

Managementul terapeutic. Toți pacienții cu WAS sunt candidați pentru transplantul de celule stem hematopoietice ca metodă unică curativă a acestei maladii. La evoluția lejeră a maladiei cu tromocitopenie izolată este posibil tratamentul conservativ. La refuzul transplantului de CSH în evoluția severă a maladiei, precum și în perioada pretransplant pacienților cu WAS li se administrează permanent terapie substitutivă cu imunoglobulină i.v., iar după indicație - terapie profilacticvă cu remedii antibacteriene, antivirale și antifungice. În cazul apariției infecției pe fondalul tratamentului profilactic este necesară administrarea imediată de preparate antibacteriene cu spectru

larg de acţiune, de regulă, parenteral. Supravieţuirea bolnavilor cu WAS după transplantul cu CSH de la donatorii HLA identici atinge 80%.

Terapia genică este în stadiu de elaborare.

Splenectomia reduce din posibilitatea hemoragiilor, dar este însoțită de riscul dezvoltării septicemiei și actualmente nu este recomandată. Efect benefic a demonstrat terapia cu agonistul receptorilor trombopoietinei – romiplastină, care este o alternativă benignă de corecție a trombocitopeniei. Remediul se utilizează în doza de 9-10 mg/kg o dată în săptămână.

Transfuzia trombocitelor trebuie evitată, dacă la bolnav absentează riscul major de viață și hemoragia poate fi stopată prin metode conservative. Hemoragia în sistemul nervos central necesită transfuzia de urgență a trombocitelor. Trombocitele și alte produse sangvine sunt iradiate înainte de utilizare pentru preîntâmpinarea reacției transplant grefa contra gazdei. Deoarece la bolnavii cu WAS se observă dereglarea producerii de Ac la multiple Ag, tratamentul profilactic cu utilizarea imunoglobulinei i.v. este indicat practic tuturor pacienților cu WAS și se realizează în doze standard 400-600 mg/kg o dată în lună, indiferent de nivelul IgG. Dermatita poate necesita terapie complexă cu utilizarea antibioticelor. Unguentele steroide și crema, de obicei, sunt eficiente, dar uneori devine necesară realizarea unor cure de scurtă durată cu steroizi sistemici. Adeseori utilizarea antibioticelor conduce la ameliorarea eczemei, ce indică influența factorului bacterian în dezvoltarea ei. De luat în considerație prezența alergiei alimentare și, respectiv, corecția rațiilor.

În cazul dezvoltării procesului autoimun dozele majore de imunoglobulina i.v. și steroizii sistemici pot da rezultat pozitiv, iar ulterior doza steroizilor poate fi redusă.

Dezvoltarea complicațiilor infecțioase severe necesită tratament cu antibiotice de spectru larg, cu excepția celor de geneză virală.

Tratamentul profilactic se realizează în condiții de ambulator sub controlul pediatrului sau al medicului imunolog. Dar controlul primar și selecția terapiei este recomandată în staționarul de zi sau spitale, care să dispună de salon de anesteziologie-reanimare, secție de chirurgie cu posibilitatea unor eventuale intervenții chirurgicale. În structura statală există gastroenterolog, neurolog, oftalmolog, ORL. Instituția respectivă va dispune de laborator citologic, imunologic, bacteriologic, biochimic și de diagnostic expres. Pacienții și membrii familiei lor trebuie să fie instruiți referitor la respectarea regulilor igienei individuale.

Managementul igienic. Rația alimentară va conține produse prelucrate termic. Se va utiliza numai apă îmbuteliată sau fiartă. Este interzisă utilizarea produselor, care conțin tulpini vii bacteriene sau fungice (biochefir, bioiaurt, brânzeturi cu mucegai), produse fermentate etc. În prezența anamnezei alergice se exclud produsele cauzale ale patologiei. Se indică evitarea situațiilor cu risc de traumatizare, utilizarea căștilor din penopoliuretan (la copii de vârsta 1-4 ani).

Prognosticul patologiei este în general favorabil în cazul transplantului de celule stem hematopoietice, dar este dependent de severitatea focarelor cronice existente la momentul transplantării. Durata medie de viață a pacienților cu WAS fără transplantația celulelor stem hematopoietice actualmente constituie 11 ani. Bolnavii cu trombocitopenie izolată au un prognostic mai bun, dar el depinde de posibilitățile de minorizare a riscului de hemoragii.

Dispensarizarea pacienților cu WAS. După stabilirea diagnosticului, selecția dozelor, pacientul este supravegheat de pediatrul (sau imunolog) instituției medicale locale. *Cercetările de laborator* vor include:

- Hemoleucograma desfășurată cu enumerarea manuală a formulei leucocitare - o dată în 2-3 luni, după indicație și mai frecvent;

- Analiza biochimică a sângelui cu aprecierea ALAT, ASAT, LDH, FA, PCR - o dată în 6 luni, mai frecvent după indicație;
- Analiza general a urinei – 2 ori pe an și în cazul maladiilor recurente.

Cercetările instrumentale: ECG și USG a cavității abdominale - o data în an, Ro-grafia toracelui – o data în an și la indicație.

Consultul periodic al specialiștilor: medicul imunolog va examina pacientul o data la trei luni în primul an de dispensarizare, ulterior – o dată în 6 luni, în cazul maladiilor infecțioase cronice frecvente - după indicație;

- Chirurgul – o dată în an;
- Oftalmologul - o dată în 6 luni;
- Stomatologul - o dată în an;
- ORL - o dată în an;

Vaccinarea este contraindicată.

Posibilitatea intervențiilor chirurgicale depinde de numărul trombocitelor până la intervenție, este necesară terapia cu romioplastină sau terapia substitutivă cu tromboconcentrat. În cazul apariției altor maladii cu febră și/sau focare semnificative este necesară spitalizarea urgentă în staționar, administrarea imediată a antibioticelor cu spectru larg parenteral.

Încadrarea în grad de invaliditate este recomandată.

Reabilitarea socială și psihologică. Pe fondalul terapiei profilactice pacientul poate să se afle în colectivul de copii cu condiția evitării situațiilor cu posibile traume.

Posibilitatea călătoriilor, inclusiv peste hotare, găsirii în taberele de odihnă etc. este limitată de situația epidemiologică și aplicarea terapiei profilactice regulate. Sunt posibile ocuparea cu sportul fără contact (înot,etc.). În cazul absenței transplantării cu celulele stem este necesară evitarea profesiilor legate cu traume posibile, precum și călătoria în avioane, trenuri etc. Deasemenea este necesară evitarea activității în colective mari, celor dependente de deplasarea îndelungată în transportul obștesc. La transplantul cu succes a celulelor stem hematopoietice nu există limitări. Funcția de reproducere în absența transplantației nu este afectată, dar după transplant este posibilă infertilitatea.

Diagnosticul prenatal și consultul genetic. Riscul purtătoarei de gena alterată la fiicele pacientului constituie 50%, este necesar controlul respectiv până la vârsta fertilă, consultul familial. Pentru familia pacientului este necesară diagnosticul prenatal în ulterioarele graviditäți a mamei pacientului în cuplul dat sau alte cupluri. De asemenea va fi realizată și testarea la portajul mutației la surorile bolnavului, tuturor surorilor mamei de vârstă fertilă, după indicație și al altor rude de gen feminin.

3. SINDROAMELE RUPERILOR CROMOZOMIALE

Pentru sindroamele cu instabilitate cromozomială, ataxia-telangiectazia (defectul genei *ADN – topoizomerază ATM1-11q22)* și sindromul Nijmegen (defectul genei nibrin-*NBS-8q21*) sunt caracteristice frecvența sporită a tumorilor maligne, instabilitatea cromozomială spontană și ruperi cromozomiale. Ambele proteine participă în reparația rupturilor bicatenare ale ADN-ului și reglarea ciclului celular. În normă, rupturile bicatenare ale ADN-ului au loc în procesul de recombinare a genelor V(D)J ale imunoglobulinelor și receptorilor celulari T, translocare a claselor de imunoglobuline în timpul crossing-overului și în meioză.

Procesele analoage au loc la maturizarea neuronilor creierului. Defectele reparației ADN în ataxie-telangiectazie și sindromul Nijmegen asigură apariția manifestărilor clinice , ca dereglarea sintezei de imunoglobuline, funcției organelor sexuale și sistemului nervos.

Ataxia-telangectazia (A-T) sau sindromul Louis-Bar. Gena *ATM* este localizată pe cromozomul 11q23 și codifică proteina ATM cu MM 350 kDA. Mutațiile în această genă sunt unica cauză de dezvoltare a ataxiei-telangiectaziei. Au fost identificate 400 de mutații unice heterozigote, care nu se repetă în alte maladii. În 85% de cazuri mutațiile sunt nule, care conduc la inactivarea completă a genei și absența proteinei. În 15% de cazuri se constată mutații missens, deleții și inserții. Astfel de mutații conduc la producerea scăzută a proteinei funcționale sau la producerea normală a proteinei cu activitatea funcțională scăzută. În astfel de cazuri se observă o evoluție relativ mai lejeră a A-T. Funcția principală a ATM este inițierea unui complex de procese fermentative direcționate spre restabilirea rupturilor ADN. În afară de aceasta, la prezența rupturilor ADN proteina ATM controlează diviziunea celulară prin încetinirea proceselor de intrare al acestei celule în ciclul celular (checkpoint kinase). Datorită acestor proteinkinaze ATM participă într-un șir de evenimente celulare: controlul diviziunii celulare, recombinări în mitoză și meioză, lungimea telomerilor, participă în apoptoză. ATM este o proteinkinază serin-treonin din familia PIKK care întrunește kinazele înrudite fosfoinozitid-3-kinazei (PI3K). Această familie include ATM, kinaza ATR (Rad3 – proteină înrudită), subunitatea catalitică a proteinkinazei SMG1, care se intrică în destrucția ADN.
Proteina ATM este prezentă în toate celulele organismului. Circa 80% ale acestei proteine sunt localizate în nucleu, iar cealaltă parte – în citoplasmă. Analiza proteomei a demonstrat că ATM și ATR încadrează peste 700 de substrate, inclusiv factorul de transcripție p53. Acest factor este unul central în diviziunea celulară. De aceea celulele bolnavilor cu A-T au defecte în dezvoltarea ciclului celular la etapa G1-S. Domenul N-terminal, denumit uneori SBS (substratebinding site), contine leucină, multă prolină și leagă diferite substraturi. Această legare este un moment critic în activarea întregii kinaze. La activarea ATM are loc autofosforilarea a trei serine: ser 367 în domenul SBS, ser1893 și ser 1981 în domenul FAT. Kinaza ATM se găsește în complex cu trei proteinfosfataze: PPA2, PPS și WIP1 care realizează controlul asupra activării ATM.

Kinaza ATM neactivată se găsește în stare dimeră sau monomeră. La ruperea ADN kinaza se autofosforilează și trece în forma monomerică. Kinaza ATM activată se asociază cu complexul MRN, care constă din trei componente: MRE 11, RAD50 și NBS1 (fig. 5).

Concomitent la rupturile ADN participă și histonele H2Ax, 53BP1, mediatorul controlului rupturilor DMC1 și BRCA1. Toți acești factori sunt substrate pentru fosforilarea kinazei ATM. După ruperea ADN, toți acești factori sunt mobilizați în locul injuriei și se inițiază cascada dependentă de semnalul ATM. În cazul defectelor mici aceasta conduce la ruperea ADN, pe când în cazul celor majore – se ajunge la apoptoza dependentă de p53. Toți factorii enumerați au un rol anumit în repararea ADN și inactivarea oricăruia din aceștia face celula hipersensibilă la rupturile ADN-ului.

Epidemiologie: Acest sindrom se înregistrează cu frecvența de 1:300.000 nou-născuți cu fenotipuri foarte heterogene.

Manifestările clinice ale A-T pot esențial varia la diferiți bolnavi. Cel mai caracteristic semn al A-T este ataxia progresivă, manifestă deja la 2-4 luni de viață. Ataxia este rezultatul degenerării progresive a celulelor Purkinje a cerebelului. Alte caracteristici clinice ale A-T sunt dezvoltarea telangiectaziei oculare și faciale la vârsta de 3-6 ani. Frecvent se înregistrează pete ”cafe-au-lait”. Sunt caracteristice hipoplazia timusului, ganglionilor limfatici, splinei, amigdalelor. Predispoziția la infecții variază de la foarte manifestă până la moderată. Deoarece proteina ATM participă la reparația ADN, atunci în rezultatul defectului ei se dezvoltă instabilitatea genomică, manifestă în special prin radiosensibilitatea majorată a celulelor bolnavului.

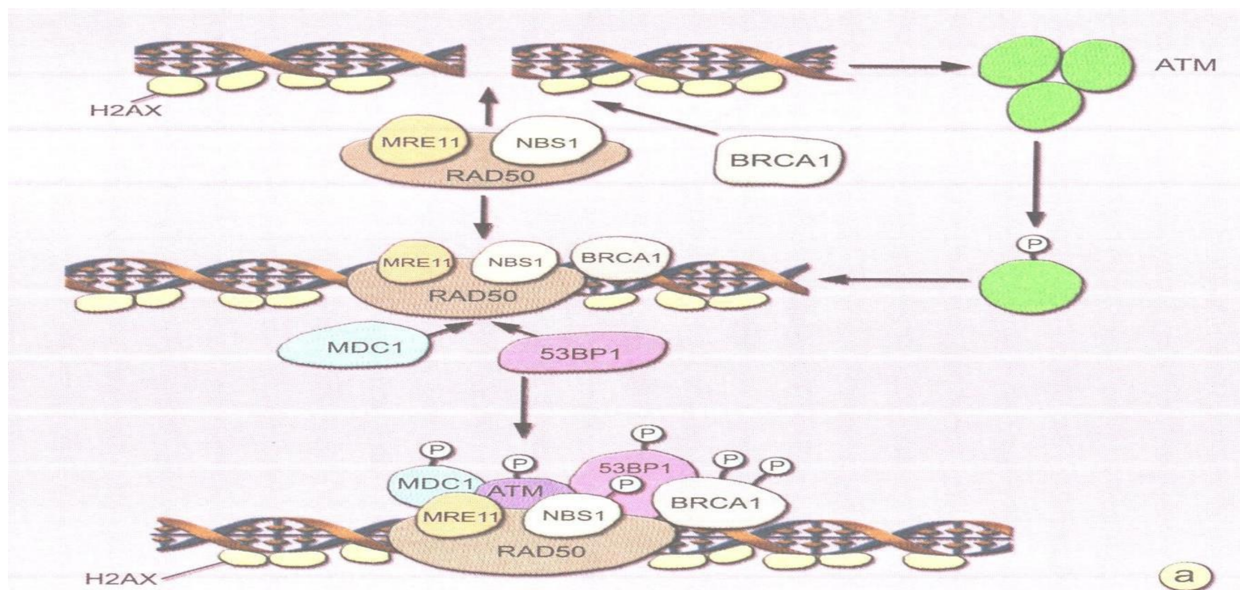


Figura 5. Participarea proteinkinazei ATM în restabilirea alterării ADN

În rezultatul instabilității genomice se observă tendința de dezvoltare mai frecventă a maladiilor oncologice, în special a limfoamelor și leucemiilor. Diagnosticul A-T este elucidat în fig. 6.

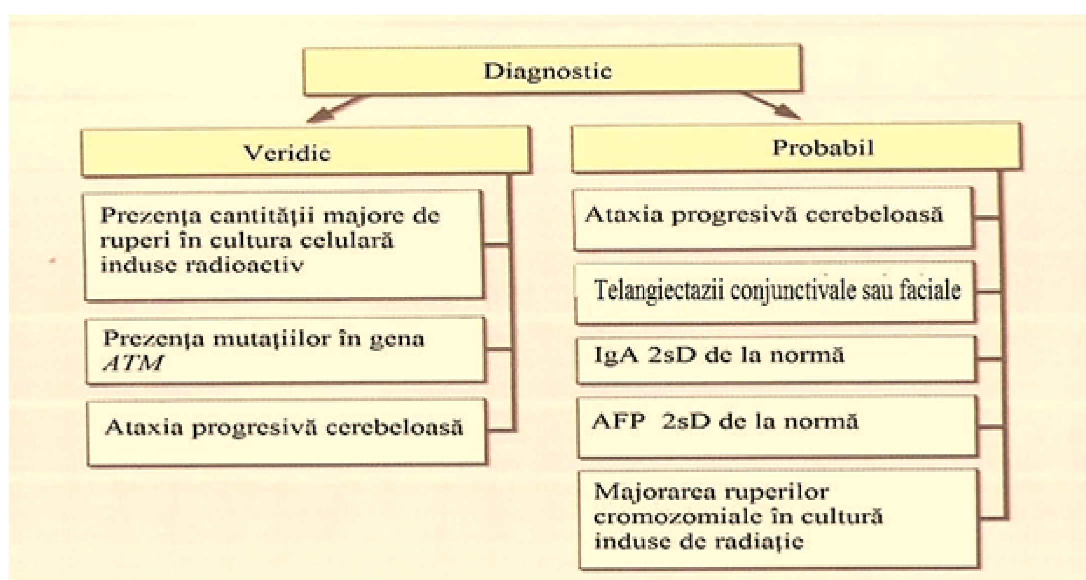


Figura 6. Diagnosticul ataxiei-telangiectaziei

Analiza citogenetică a acestor celule denotă reorganizarea aberantă oncogenă TCR. Dezvoltarea acestor tumori la bolnavii cu A-T dovedește importanța kinazei ATM în asigurarea recombinării corecte a genelor imunoglobulinelor după rupturile fiziologice a ADN, care au loc la maturizarea sistemului imun. Mutațiile genei *ATM* se regăsesc la originea imunodeficienței care întotdeauna însoțește A-T. Această imunodeficiență se manifestă inițial prin infecții cronice recidivante bacteriene și virale ale aparatului bronho-pulmonar, ce și cel mai frecvent este cauza decesului bolnavului.

Dereglările imune caracteristice bolnavilor cu A-T sunt alterările imunității celulare, manifestate prin scăderea cantitativă a limfocitelor T, inversia coraportului $CD4^+/CD8^+$, în special din contul micșorării celulelor $CD4^+$ și a funcționalității celulelor T. Referitor la concentrația imunoglobulinelor serice, mai caracteristice sunt scăderea sau absența IgA, IgG2, IgG4 și IgE. Mai rar se apreciază

concentrații apropiate de normă sau disimunoglobulinemie cu declinul major al IgA, IgG, IgE și creșterea esențială de IgM, prezente în formă de monomeri. Este caracteristică dereglarea anticorpogenezei la antigenele polizaharide sau proteice. Este foarte înaltă (de peste 200 de ori mai frecventă decât în populația generală) incidența neoplaziilor (în special limfoame și carcinoame), care deseori duc la deces la 10-12 ani.

Tratament specific pentru A-T nu există. Bolnavii necesită terapie paliativă pentru injuriile de ordin neurologic. În cazul depistării modificărilor imunologice severe sau/și infecțiilor bacteriene cronice este indicată terapia antibacteriană (pe o durată definită de severitatea imunodeficienței și a infecției), terapia substitutivă cu imunoglobuline de administrare i.v., după indicație – se apelează la terapie antifungică și antivirală.

Sindromul rupturilor cromozomiale Nijmegen (**Nijmegen breakage syndrome-NBS**) este o afecțiune rară, autosomal recesivă de instabilitate cromozomială, caracterizată prin microcefalie, retard fizic, malformații specifice ale scheletului facial, sensibilitate la radiație, imunodeficiență și o predispoziție manifestă la malignitate limfoidă.

Epidemiologie. Sindromul Nijmegen (după denumirea orașului din Olanda) este predominant în rândul populației din Europa Centrală. Cele mai mari grupuri de pacienți au fost diagnosticate în Polonia, Cehia, Slovenia, Germania și Ucraina. Nu există predilecție de sex și vârstă.

Etiologie și patogenie. Sindromul Nijmegen este cauzat de mutația genei *NBN/NBS1* situată pe banda 8q21. Produsul genei *NBN* – nibrina, o proteină asociată cu repararția ruperilor bicatenare ale ADN-ului și la reglarea ciclului celular. Celulele pacienților cu NBS și ataxie-teleangiectazie au fenotip identic și se caracterizează prin sensibilitate la radiație, defecte ale ciclului celular, dar manifestările clinice și dereglările imune variază esențial. Până la identificarea genei *NBS1*, sindromul Nijmegen era clasificat ca variantă a ataxiei-telangiectaziei datorită prezenței semnelor comune. Celulele bolnavilor cu sindromul NBS cultivate *in vitro* se diferă de cele normale prin cantitatea de aberații cromozomiale, supraviețuire redusă la formarea coloniilor, prezența sintezei radiorezistente a ADN, incapacitatea de activare a punctelor critice ale ciclului celular și încetinirea creșterii nivelului de proteină p53, care joacă un rol cheie în transmiterea semnalului pentru reglarea ciclului celular după alterarea ADN de către diferiți agenți (radiația ionizantă și ultravioletă, agenții alchilanți). Este cunoscut, că ciclul celular se împarte în următoarele faze: mitoză (M) și sinteza ADN (S), delimitate de două pauze G1 și G2. Secvențialitatea ciclului celular este următoarea: G1-S-G2-M. După acțiunea radiației ionizante are loc ruperea bicatenară a ADN. Dacă are loc reparația ADN, atunci ciclul celular se restabilește, dacă nu - atunci are loc apoptoza sau se dezvoltă o clonă mutantă. În condiție de normă ciclul celular la acțiunea radiației poate fi blocat în două puncte critice – la trecerea din G1 în S și/sau din G2 în M. În NBS este dereglat controlul ciclului celular în punctele critice. Pentru blocarea ciclului celular în punctul critic G1/S este necesară activarea p53, care stimulează răspunsul alterant al ADN, transcripția genei *p21*, produsul căreia este inhibitorul kinazelor ciclindependente – reglatoarele cheie ale ciclului celular. Proteina p53 acționează ca stabilizator, încetinind trecerea celulei din G1 în S, ca să aibă loc replicarea corectă a ADN. Dereglarea funcției p53 conduce la instabilitatea genomului, deoarece astfel de celule nu au capacitatea de a-și întrerupe proliferarea sau activitatea apoptotică la alterarea integrității ADN. La bolnavii cu NBS funcția ATM nu este dereglată. În celulele pacienților cu NBS proteina p53 se acumulează în cantități intermediare de celulele normale și cele de A-T. Gena *NBS* a fost clonată și denumită *NBS1*. Această genă codifică nibrina (p95-proteina NBS). În repararea rupturilor bicatenare ale ADN induse de radiație participă un complex de proteine – Mre11, Rad50 și p95. După alterarea ADN are loc hiperfosforilarea proteinei Mre11. Acest proces este dependent de p95. Posibil, p95

recrutează o oarecare kinază care fosforilează Mre11. Rad50 și p95 de asemenea sunt supuse fosforilării după alterarea ADN. Probabil, că proteinele antrenate în dezvoltarea acestei maladii interacționează între ele.

Complexul Rad50/Mre11/p95 restabilește nu numai rupturile ADN induse de radiație sau alți agenți, dar și pe cele care au loc în procesul de funcționare normală a celulelor. În normă rupturile bicatenare ale ADN survin în procesul de recombinare a genelor imunoglobulinelor V(D)J și receptorului celular T, în timpul crossing-overului, meiozei. Evident, că anume cu defectele de reparație a ADN sunt legate multe din manifestările clinice și imunologice la bolnavii cu NBS și A-T, cum ar fi: dereglările de sinteză a imunoglobulinelor, funcțiile organelor sexuale și ale sistemului nervos.

Tabloul clinic. Toți pacienții cu NBS prezintă microcefalie și o întârziere în dezvoltarea fizică, jumătate din ei au totuși o dezvoltare intelectuală normală. Bolnavii prezintă modificări tipice ale structurii scheletului facial manifestat prin frunte teșită, față, nas relativ lung, mandibulă hipoplazică, fante palpebrale mongoloide, epicant, urechi mari, păr subțire. Unii pacienți au telangiectazii conjunctivale și sclerale. Majoritatea pacienților au pe piele pete maronii. Cele mai frecvente defecte ale scheletului sunt clinodactilia și sindactilia; mai rar se înregistrează atrezia sau stenoza anusului, disgenezia ovariană, hidronefroza, displazia de șold. Majoritatea pacienților suferă de infecții cronice bacteriene recurente ale aparatului respirator (pneumonie, bronșite și sinuzită). Infecțiile urinare și/sau ale tractului gastrointesinal, otita medie, de asemenea sunt relativ frecvente, pe când cele oportuniste sunt rare. Prevalența tumorilor maligne la pacienții cu NBS este elevată comparativ cu persoanele sănătoase și bolnavii cu alte maladii, care predispun cancerului, cum ar fi A-T, sindromul Bloom etc. Circa 40-50% dintre pacienții cu NBS au dezvoltat o boală malignă la vârsta de 20 de ani, 85-90% dintre care sunt leucemii sau limfoame. Cele mai frecvente dintre acestea sunt limfoame non-Hodgkin. Dintre tumorile solide mai frecvent se atestă meduloblastomul și rabdomiosarcomul pe zona perianală. Au fost descrise cazuri unice de carcinom tiroidian papilar, gonadoblastomul, glioma, meningiomul, neuroblastomul etc. La această categorie de pacienți au fost descrise dezvoltarea bolilor autoimune, hemocitopenii. Alterările sistemului limfoid se traduc prin hipo- sau hiperplazie a ganglionilor limfatici, hepatosplenomegalie. Anomaliile de pigmentare a pielii includ pete maronii (de obicei 2-5 pete neregulate) și/sau pete depigmentate, prezente la cca jumătate dintre pacienți. Mai puțin frecvent se observă fotosensibilitatea palpebrală și ocazional - telangiectazii cutanate (în special pe spate). Pot să apară granuloame cutanate. Părul apare efilat la sugari și copiii mici, dar cu vârsta se observă îmbunătățirea lui.

Malformațiile SNC sunt atestate relativ frecvent. Lobii frontali mici cu coarne înguste ale ventriculelor laterale au fost documentate la toți pacienții cu IRM craniană. Malformația cerebelului se poate asocia și cu alte anomalii de dezvoltare, inclusiv agenezia parțială de corp calos, hidrocefalie, chisturi arahnoide etc. Defectele urogenitale constatate la pacienții cu NBS au inclus agenezia sau hipoplazia renală, rinichi ectopic, hidronefroza, hipospadias. Printre alte maladii au fost raportate hipoplazia traheii, cheiloschizis (gură de iepure) și palatoschizis, cele cardiovasculare (persistența canalului arterial, defect septal ventricular). Polisplenia, o particularitate cu nici o semnificație clinică, este relativ frecvent detectată prin ecografie.Diagnosticul și manifestările clinice a sindomului Nigmegen sunt relatate în fig.7. Diagnosticul de laborator al pacienților cu sindromul NBS se bazează pe analiza citogenetică, evaluarea statusului imun și analiza molecular-genetică pentru confirmare de certitudine. În timpul examinării de laborator s-au detectat concentrații normale de alfa-fetoproteină (spre deosebire de ataxie - telangiectazie).

Analiza citogenetică permite detectarea de instabilitate cromozomială, care este o trăsătură caracteristică a bolii, deși răspunsul slab al limfocitelor T la mitogene poate face dificil diagnosticul patologiei. Cariotipul la toți pacienții cu NBS este normal, aberațiile cromozomiale ca și în A-T sunt dependente în mare parte de translocația cromozomilor 7 și 14 în site-uri, unde sunt amplasate genele imunoglobulinelor și receptorului celular T. În normă rupturile bicatenare ale ADN se produc la translocația genelor imunoglobulinelor și receptorului celular T.

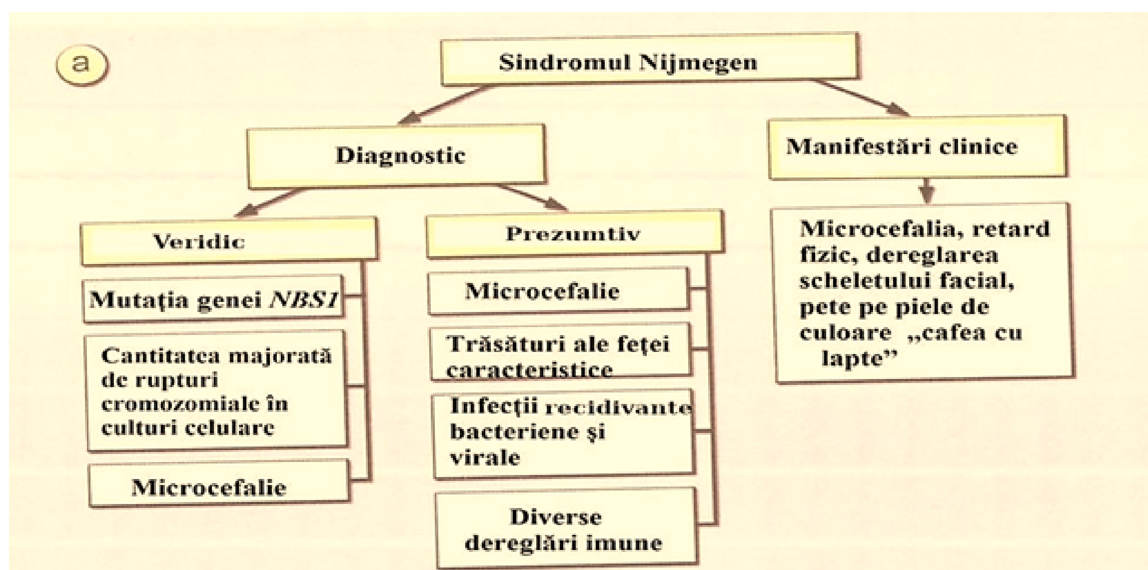


Figura 7. Diagnosticul și manifestările clinice ale sindromului Nijmegen

De regulă, limfocitele și fibroblaștii bolnavilor cu NBS cresc slab în cultura celulară și se deosebesc de cele normale prin sensibilitatea excesivă la radiația ionizantă și radiomimeticele chimice. Iradierea induce o cantitate sporită de aberații cromozomiale. În afară de aceasta, celulele bolnavilor cu NBS nu sunt capabile să stopeze sau să tempereze faza S a ciclului celular după acțiunea dozelor înalte de radiație.

Evaluarea profilului imunologic se cere la momentul diagnosticului și denotă modificări variabile ale concentrației de imunoglobuline serice: agamaglobulinemia (30% cazuri), deficitul selectiv de IgA, scăderea IgG la concentrații înalte de IgA și IgM, deficiența subclaselor IgG, dereglarea sintezei de anticorpi specifici. Defectele cel mai frecvent atestate sunt deficitul combinat al IgG și IgA, urmat de un deficit izolat de IgG. Cea mai caracteristică tulburare imună umorală este o deficiență de una sau mai multe subclase de IgG, chiar cu un nivel de IgG în intervalul de referință, deficitul selectiv de IgG4 și IgG2 fiind cel mai comun. La analiza subpopulațiilor limfocitare mai frecvent se constată scăderea cantitativă a celulelor $CD3^+$ și $CD4^+$ la un nivel normal de $CD8^+$. Defectele mai frecvente sunt de grad lejer până la moderat: limfopenie, scăderea IIR, deficitul de $CD4/CD45RA^+$ (celule naive), un exces de $CD4/CD45RO^+$ (celule de memorie) și un număr mare de celule ucigașe ($CD16^+/CD56^+$). Evoluția imunității umorale se verifică la fiecare 6 luni, a celei celulare - o dată în an și trebuie să fie monitorizate sistematic - până la administrarea imunoglobuline i.v. sau terapiei imunomodulatoare. Răspunsul proliferativ al limfocitelor la fitohemaglutinină este diminuat.

Radiația ionizantă (IR) și analiza de sensibilitate (RDS) pentru sindromul Nijmegen demonstrează că IR induce o varietate de leziuni ale ADN, inclusiv pauze monocatenare și DSBs. Frecvența crescută a rupturilor cromozomiale induse în limfocite și fibroblaste se diferențiază în mod clar în NBS de celulele sănătoase. Într-un test de supraviețuire în colonii celulele NBS sunt de 3-5 ori mai

radiosenzitive decât celulele de control. Examinarea de replicare a ADN în celulele iradiate a NBS relevă fenomenul de RDS, care reflectă un defect în controlul de progresie a fazei S de până la repararea prejudiciului ADN este complet. Western imunobloting permite demonstrarea prezenței sau absenței proteinei p95/nibrina în LCLS.

Analiza molecular-genetică include clonarea genei *NBS* - esențială pentru diagnosticarea prenatală și postnatală prin intermediul analizei mutante. La mai mult de 90% pacienții testați comuna 657 de 15 mutație este homozigotă.

Este recomandat studiul axului hipotalamo-hipofizo-gonadal (de ex.,concentrațiile plasmatice de hormon foliculostimulant (FSH), hormon luteinizant (LH) și estradiol (E2) la femeile, care ajung la vârsta de pubertate. Un nivel mai mare de FSH de 40 UI/l și un nivel scăzut de E2 indică insuficiența ovariană (hipogonadism hipergonadotropic). Screening-ul sistematic pentru virusul Epstein-Barr, CMV, VHB, VHC este recomandat o dată pe an sau când este suspectată infecția.

Investigațiile imagistice în NBS, unde pacienții sunt hipersensibili la radiația ionizantă, scanarea la tomografia computerizată este contraindicată, de aceea RMN și ecografia sunt metodele de selecție, când devin necesare studii de imagistică. RMN craniană poate dezvălui anomalii de dezvoltare a SNC sau tumori solide, iar cel abdominal/pelvin permite detectarea unei mase tumorale. Ecografia relevă anomalii ale tractului urinar, splinei, ganglionilor limfatici etc.

În general, ultrasonografia pelviană la femei arată ovare mici și un uter infantil. Aprecierea sugestivă pentru o limfoproliferare este cea mai frecventă indicație pentru biopsia ganglionilor limfatici. Rezultatele autopsiei extinse au demonstrat reducerea semnificativă a masei creierului, displazia sau aplazia de timus.

Diagnosticul diferențial al NBS se efectuează cu ataxia-telangienctazia, sindromul Bloom (eritem congenital telangiectatic) și imunodeficiența combinată severă.

Tratamentul. Nu există nici un tratament specific pentru sindromul NBS. Pacienților li se administrează terapia substitutivă cu imunoglobulină i.v și tratament antimicrobian, antiviral, antifungic. Înainte de administrarea imunoglobulinei i.v. se efectuează controlul prezenței anticorpilor anti-IgA la pacienții cu deficit de IgA. În astfel de cazuri administrarea subcutanată a imunoglobulinelor este susținută pentru a preveni șocul, care poate să apară la pacienții cu Ac anti-IgA. Tratamentul de cancer trebuie să fie ajustat, deoarece pacienții cu NBS sunt sensibili la radiație și chimiopreparate.

Pacientele de sex feminin la prepubertate cu maturizare sexuală întârziată sau absentă necesită observare sistematică la endocrinolog și ginecolog. Dacă hipogonadismul hipergonadotropic s-au adeverit (nivel de FSH seric > 40 UI/l, E2 nivel scăzut), terapia cu hormoni de substituție pentru a sprijini dezvoltarea caracteristicilor sexuale secundare și pentru a preveni osteoporoza se va lua în calcul când pacientul ajunge la vârsta corespunzătoare. Suplimentarea cu vitamina E în doze corespunzătoare pentru vârsta și greutatea corporală este administrată ca și la persoanele cu alte tulburări de instabilitate cromozomială .

Îngrijirilechirurgicale sunt necesare în cazul malformațiilor ereditare (de ex., atrezie anală, polidactilie etc.). Tratament neurochirurgical cu un șunt ventriculoperitoneal poate fi necesar pentru pacienții cu hidrocefalie.

Consultul specialiștilor (imunologului, oncologului, pulmonologului, neurologului, endocrinologului, ginecologului) este necesar și se decide din concluziile de examinare. În mod special este necesar consultul medicului genetician pentru a oferi informații despre posibilitatea de diagnostic prenatal. Sindromul NBS este moștenit pe cale autosomal recesivă. Părinții unui copil

afectat sunt obligativ purtători a cel puțin unei copii a mutației în gena *NBS1* și au o probabilitate de 25% (1:4) de a da naștere la un copil marcat de boală. Heterozigoții sunt asimptomatici.

Dezvoltarea întârziată a vorbirii se observă la mulți copii și terapia de vorbire este necesară pentru a corecta problemele de articulare. Majoritatea pacienților cu retard mental au nevoie de sprijin educațional. Aceștia pot avea nevoie de cursuri speciale de educație sau de școli specializate. Sugarii și copiii mici cu NBS demonstrează hiperactivitate psihomotorie izbitoare sau nu-și pot fixa atenția. În general, toți copiii cu NBS au o personalitate blândă și, fiind timizi, sunt de obicei capabili de interacțiuni sociale bune. Îngrijirea în staționar este necesară pacienților cu infecții recurente severe și celor cu boli maligne, iar îngrijirea suplimentară de ambulatoriu (de ex., imunoglobulinei i.v., tratamentul infecției) este determinată de gradul de deficit imun și evoluția clinică. Monitorizarea periodică este indicată pentru aprecierea dezvoltării fizice și psihice, statusului imun, pentru monitorizarea de evoluție a bolii maligne.

Diagnosticul prenatal este indicat familiilor cu un risc de 25% de a avea un copil afectat. Analiza molecular-genetică este o metodă de elecție. Cu toate acestea, identificarea bolilor cauzatoare de mutații în ambele alele ale genei *NBS1* este necesară înainte de testarea prenatală. ADN-ul fătului este obținut fie prin prelevarea de probe din vilozitățile coreale la 10-12 săptămâni de gestație, fie prin amniocenteză la 13-15 săptămâni de gestație.

Complicații. Pneumonia și bronșita recidivantă poate conduce la bonșiectazii sau insuficiență respiratorie. Otitele recurente pot genera mastoidită. Bolile maligne apar frecvent la pacienții cu NBS. La pacienții cu sindrom Nijmegen nerecunoscut prezența reacției adverse la radioterapie, chimioterapie sau ambele pot duce la deces toxic. Un nivel elevat de vigilență se impune la pacienții care dezvoltă orice tip de tumori maligne sau au defecte congenitale (de ex., microcefalie) și comportă tumori maligne limfoide de la vârste foarte mici (sub 3 ani).

Prognosticul. În prezent, prognosticul pe termen lung pentru pacienții NBS pare a fi precar. Moartea prematură survine fie prin neoplasme agresive, fie prin complicații infecțioase. Durata de viață a pacientului este redusă în mod semnificativ, cu toate acestea, a fost înregistrată supraviețuirea lor până în deceniul al treilea sau al patrulea de viață.

Educația pacientului. Dezvoltarea vorbirii întârziate se observă la mulți copii și terapia de vorbire este necesară pentru a corecta tulburările de articulare. Majoritatea pacienților cu retard mental au nevoie de sprijin educațional. Aceștia pot avea nevoie de cursuri speciale de educație sau de școli specifice.

4. SINDROMUL BLOOM

Sindromul Bloom, cunoscut de asemenea și sub denumirea de *sindromul Bloom-Torre-Machacek* sau *eritema telanagiectatică congenitală* este o afecțiune cu transmitere autosomal recesivă, caracterizată prin nanism, fotosensibilitate, telangiectazii faciale, imunodeficiență cu sensibilitate crescută la infecții și cel mai important - susceptibilitate semnificativ crescută la multe tipuri de cancer, mai ales leucemii, limfoame și tumori ale TGI, instabilitate cromozomială. Boala este încadrată în categoria sindroamelor progeroide, care mimează procesul de îmbătrânire fiziologică, datorat mutațiilor genice care afectează repararea ADN-ului.

Epidemiologie. Sindromul Bloom este o boală genetică rară. Au fost descrise circa 275 de cazuri. Deși se manifestă în rândul multor grupuri etnice, este mai răspândit în rândul evreilor Ashkenazi, ai căror predecesori proveneau din Polonia sau Ucraina. Printre evreii Ashkenazi, frecvența purtărilor de sindromul Bloom este de 1 la 100. Bolnavii cu acest sindrom par să aibă un risc de 150-300 de

ori mai crescut de a manifesta creștere canceroase decât cei care nu suferă de această maladie. Majoritatea din ei sunt susceptibili să dezvolte cancer în timpul vieții.

Etiologie și patogenie. Sindromul Bloom este datorat unei mutații la nivelul genei *BLM,* localizate pe cromozomul 15q, membră a familiei RecQ ADN-helicaza. ADN helicazele sunt enzime care desfac cele două catene ale unei molecule de ADN. Desfacerea este necesară pentru majoritatea proceselor ce implică ADN, incluzând sinteza copiilor ADN, transcripția ARN, reparația ADN etc.

În perioada de viață a celulei, când aceasta se pregătește pentru diviziune – pentru a forma două celule, cromozomii sunt duplicați astfel încât fiecare celulă nouă va primi un nou set întreg de cromozomi. Procesul de duplicare este denumit replicare a ADN. Uneori, o eroare extrem de mică poate provoca defecte fatale. Proteina BLM este importantă în menținerea stabilității ADN în timpul procesului de replicare. Mutațiile în gena *BLM* asociate cu sindromul Bloom inactivează funcția ADN-helicazei pentru proteina BLM sau îi anulează expresia. Astfel, creșterea numărului mare de mutații este determinată de inactivarea acestei proteine.

Persoanele cu sindromul Bloom prezintă o creștere enormă a schimbului de evenimente între cromozomii omologi sau cromatidele surori (cele două molecule de ADN produse de procesul de replicare) și există un număr ridicat de ruperi și rearanjări în comparație cu persoanele sănătoase.

Bolile genetice apar atunci când o persoană moștenește aceeași genă anormală pentru aceeași trăsătură de la fiecare părinte. Dacă un individ primește o genă normală și una pentru boală, atunci persoana respectivă va fi purtătoare a bolii, însă de obicei nu va manifesta simptome.

Riscul ambilor părinți purtători de a transmite gena care cauzează boala și, prin urmare, de a avea un copil afectat, este de 25% cu fiecare sarcină. Riscul de a avea un copil, care să fie purtător ca și părinții este de 50% cu fiecare sarcină.

Șansa unui copil de a moșteni gene normale de la ambii părinți și de a fi normal din punct de vedere genetic pentru acea trăsătură specifică este de 25%, fiind egală pentru ambele sexe.

Părinții care sunt rude apropiate (persoane consangvine) au un risc mai mare de a purta ambii aceeași genă anormală decât părinții neînrudiți, ceea ce crește riscul acestora de a avea copii cu o boală genetică recesivă. Pacienții cu această afecțiune poartă cromozomi care sunt extrem de instabili, ceea ce înseamnă, că mutațiile sunt întâlnite frecvent. În plus, recombinarea de cromozomi ai acestor părinți are loc cu o frecvență mult mai crescută și, aparent, cu o ușurință mai mare decât în mod normal. Unul dintre tipurile de recombinări cromozomiale care au loc în sindromul Bloom este cunoscut sub numele de schimb între cromatidele surori (*sister-cromatid exchange* sau SCE). Asta înseamnă că anumite porțiuni din ADN cromozomial sunt schimbate între cromozomii pereche (cromozomii sora) și aceste schimbări pot fi un răspuns la deteriorarea ADN în timpul procesului de copiere. Proteina BLM ajută la prevenirea excesului de schimburi de cromatide surori și este implicată și în alte procese care ajută la menținerea stabilității ADN. Ruperea cromozomului apare mai frecvent la persoanele afectate. Fără proteina BLM, celula este mai puțin capabilă să repare daunele ADN cauzate de lumina ultravioletă.

Tabloul clinic. Copiii și adulții cu sindromul Bloom sunt mici de statură și subponderali (bărbații au înălțimea circa 149 cm, iar femeile -138 cm), cu microcefalie, nas proeminent, față alungită. Pelea prezintă zone de hiper- și hipopigmentație. Culoarea pielii feței este modificată, fiind cu atât mai evidentă cu cât e mai expusă la soare cu iritație facială în formă de fluture similară iritației cauzată de lupusul eritematos. Ulterior aceste semne sunt însoțite de o erupție cutanată roșietică pe față și este cauzată de telangiectazii. În alte părți ale corpului pot apărea zone cu colorație anormală a pielii (maro sau gri), denumite și pete café-au-lait. Pielea este extrem de sensibilă la lumina soarelui. Cel puțin 50% dintre persoanele cu această boală vor dezvolta în cele

din urmă oricare dintre o varietate de afecțiuni maligne, mai ales leucemie și cancere ale tractului gastrointestinal, precum și cancer de colon.

Aproximativ 10% dintre cei care au sindromul Bloom vor dezvolta și diabet. Sterilitatea masculină este comună din cauza faptului că bărbații cu această maladie nu pot produce spermă, din motive neelucidate. Infertilitatea în rândul femeilor este și ea comună, deoarece în cazul femeilor care suferă de acest sindrom menstruația încetează mult mai devreme decât este normal.

De asemenea, bolnavii cu sindromul Bloom prezintă în mod obișnuit anomalii ale sistemului imun. Sunt afectate proliferarea limfocitelor și sinteza imunoglobulinelor, precum și răspunsul la stimularea cu mitogeni, care rezultă într-un număr crescut de infecții ale urechii medii și/sau pneumonie.

Mulți pacienți cu această patologie prezintă anomalii dentare, chisturi la baza coloanei vertebrale, urechi proeminente, o voce ascuțită și/sau degete suplimentare. Ocazional, pot fi prezente și alte anomalii ale ochilor, urechilor, mâinilor și/sau picioarelor.

Diagnosticul maladiei. Pentru cercetarea intranatală se realizează analize citologice:

- Amniocenteza cu prelevarea unei cantități mici de lichid amniotic cu ajutorul unui ac din interiorul uterului;
- Analiza vilozităților corionice, care poate fi efectuată prin două metode: transcervical și transabdominal;
- Testarea genetică moleculară a celulelor prelevate.

Pe parcursul vieții pentru a confirma diagnosticul de sindrom Bloom, singurul mod cert este de a realiza analize moleculare genetice ale genei *BLM* sau teste care confirmă schimbul de fragmente cromozomiale.

Tratamentul. Nu există tratament curativ pentru acest sindrom datorită materialului genetic modificat al fiecărei celule, care nu poate fi restabilit. Poate fi utilizat doar tratamentul simptomatic și de susținere.

Managementul pacienților cu sindromul Bloom:

- Problemele ponderale pot fi datorate bolii de reflux gastro-esofagian. Tratarea acesteia ar putea ameliora deficitul ponderal în cazul în care aceasta este adevărată problemă;
- Acești pacienți au probleme la nivelul feței, care apar în special în momentul expunerii la soare. Este recomandat ca pacientul în plină lumină solară să fie cât mai rar practicat pentru a evita leziunile;
- Diabetul este tratat în manieră obișnuită, dar trebuie mereu supravegheat pentru a nu mai apărea și alte complicații;
- Urmărirea programelor de monitoring al cancerului;
- Sprijinul familiei, apropiaților este important în viața celor care suferă de acest sindrom. O stare psihologică pozitivă este esențială în menținerea calității vieții unui pacient cu sindromul Bloom;

5. SINDROMUL DELEȚIEI CROMOZOMIALE 22 q11.2

Sindromul deleției cromozomiale 22 q11.2 este o afecțiune determinată de absența/deleția unui fragment mic de pe brațul lung al cromozomului 22. Sindromul este cunoscut sub numeroase denumiri: sindromul DiGeorge, velo-cardio-facial, sindromul Shprintzen, Strong, aplazia/hipoplazia congenitală timică, acronimul CATCH-22. Astăzi denumirea acestui sindrom este considerată Deleția 22q11.2. Identificarea unei deleții submicroscopice a regiunii 22q11.2 la majoritatea pacienților cu

sindromul DiGeorge (SDG) și velo-cardio-facial (SVCF) a conchis că aceste două sindroame, definite fenotipic inițial ca entități distincte, sunt considerate în prezent ca părți diferite ale unui spectru fenotipic continuu, larg și variabil.

Epidemiologie. Sindromul deleției cromozomului 22 este unul dintre cele mai frecvente deleții printre alte aberații cromozomiale ale genomului uman, cedând doar sindromului Down, trisomiei cromozomiale 21. Frecvența bolii variază de la 1:4000 până la 1:6000 de nou-născuți. Factorii de risc al maladiei sunt diabetul zaharat la mamă, maladiile virale în primul trimestru de dezvoltare, utilizarea alcoolului în timpul graviditășii. Conform datelor studiului nostru, realizat în cadrul proiectului *„Elaborarea metodelor inedite de diagnostic, inclusiv de screening al maladiilor imunodeficitare în baza studiului clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspecție la imunodeficiențe primare”,* sindromul deleției 22q11.2 a fost mai frecvent înregistrat la sexul feminin, fără predispoziție etnică. Majoritatea pacienților cu sindromul deleției 22q11.2 se prezintă cu patologii ale scheletului facial, vicii congenitale ale cordului, tot ei dezvoltă hipocalcemie după naștere. Pacienții care n-au aceste simptome, sunt frecvent omiși și diagnosticul corect se stabilește mai târziu în baza altor semne (criterii).

Clasificarea sindromului deleției cromozomiale 22q11.2. Se disting două variante clinice ale sindromului - complet și incomplet sau parțial. Sindromul complet al deleției cromozomiale 22 se anunță la pacienții, care au întreg spectrul de manifestări tipice, inclusiv atimia completă și imunodeficiența combinată severă. Această formă clinică se înregistrează la 1% din cazuri. Sindromul parțial de deleție cromozomială se stabilește la bolnavii care manifestă doar unele semne tipice (hipoplazia timică etc.), în special, fără manifestări evidente ale deficienței imune. Această variantă clinică este predominantă în populație.

Actualmente a fost demonstrat pe un lot reprezentativ de bolnavi (circa 1000 pacienți) că deficitul verigii celulare T se asociază cu modificări ale altor verigi ale imunității (cantitatea de celule B, concentrația de imunoglobuline serice sangvine), 15% dintre ei administrând terapie substitutivă cu imunoglobulină intravenoasă.

Etiologie și patogenie. Cercetările citogenetice și moleculare au demonstrat, că deleția este cauza principală a sindromului și în peste 90% de cazuri se atestă sporadic. În 10% din cazuri deleția este moștenită de la unul din părinți prin transmitere autosomal dominantă. În cazuri rare sindromul este manifestarea restructurării altor cromozomi.

Analiza ADN la pacienții cu deleție a cromozomului 22 a demonstrat, că în 85-90% de cazuri fragmentul deletat este unul și același. În acest loc sunt localizate cca 40 de gene. În 10-12% de cazuri se întâlnesc deleții mai scurte. Au fost descriși câțiva pacienți cu sindromul deleției cromozomului 22, care aveau deleții în afara fragmentelor frecvent deletate. Rezultatele cercetărilor denotă, că gradul de manifestare a fenotipului nu corelează cu mărimea deleției, iar variabilitatea manifestărilor fenotipice variază atât între diferite familii, cât și în cadrul unei familii, indiferent de fragmentele identice de deleție. În regiunea deletată (fragmentul lipsă) au fost descrise cel puțin 30-40 de gene, printre care *TBX1* - gena factorului de transcripție T, care participă în dezvoltarea embrionară precoce. Aceste modificări, la rândul său determină malformații ale cordului și vaselor magistrale, malformații faciale (buză de iepure, scizuri palatinale), hipoparatiroidism, retard mintal și perturbări imunologice.

Deși *TBX1,* fără îndoială, este gena principală, care formează fenotipul în sindromul deleției cromozomului 22, cercetările au depistat și alte gene, expresia insuficientă a cărora poate avea un rol în formarea manifestărilor fenotipice.

Reieșind din rezultatele analizei bazelor moleculare ale maladiei se poate concluziona, că în formarea fenotipului au loc dereglări complexe a expresiei și interacțiunii genelor, modificatorilor lor și altor componente ce conduc la dereglarea ulterioară a embriogenezei și organogenezei. Respectiv în absența sau dereglarea funcției și expresiei genelor și proceselor ulterioare are loc formarea anomaliilor de dezvoltare, caracteristice pentru sindromul microdeleției cromozomului 22.

Tabloul clinic al patologiei. Spectrul manifestărilor clinice în sindromul deleției cromozomiale 22 este destul de vast. Se atestă caracteristică predominarea a unor sau altor semne clinice în dependență de vârsta pacientului. La nou-născuți în prim plan ca severitate se impun manifestările cardiovasculare, datorate viciilor cardiace și hipocalcemiei, apoi, cu vârsta, se profilează retardul dezvoltării psihomotorii, complicațiile infecțioase și autoimune. În acest context este necesară aprecierea simptomelor cheie și criteriile conform cărora medicul să deducă existența acestei patologii, indicând efectuarea unui control complex aprofundat al bolnavului suspect de imunodeficiența primară.

Malformațiile cardiace (MC) sunt prezente în 75-80% de cazuri. Se apreciază ca 5% din toate malformațiile congenitale și circa 20% din MC conotruncale sunt produse de deleția 22q11. Cele mai frecvente tipuri morfologice de MC sunt tetralogia Fallot cu sau fără atrezie pulmonară (17%), coarctația aortei (14%) și trunchi arterial comun (14%), anomalii vasculare, în special la nivelul carotidei.

Hipocalcemia neonatală (20%) și hipoparatiroidismul congenital pot fi cel mai precoce și unicul semn la sugari: se manifestă prin convulsii, tremor, rigiditate în rezultatul deficitului exprimat de calciu în perioada infantilă. Dezvoltarea incompletă a glandelor paratiroide cu rol în metabolismul calciului duce la eliberarea unei cantități scăzute de parathormon și de calciu în sânge, astfel că pacienții pot suferi de convulsii, iar deficitul de somatotropină se anunță prin statura scundă a persoanei afectate.

Anomaliile de văl palatin sunt frecvente (60-85%), dar gama de modificări variază de la secvența Robin cu despicătură palatină (DP), evidentă sau ocultă, și până la integritatea structurală normală a palatului, dar cu alterarea lui - insuficiență velofaringiană. Aceste modificări determină separarea incompletă a cavităților orală și nazală, producând tulburări de supt și/sau regurgitarea fluidelor pe nas la sugari; dificultăți de masticație a alimentelor solide, tulburări de glutiție la copiii mari; vorbirea hipernazală este un semn diagnostic important.

Anomaliile structurale sau funcționale ale căilor aeriene se pot prezenta sub diferite forme și pot duce la apnee obstructivă la sugari și tulburări de comunicare (se implică vorbirea, limbajul și auzul) la 90% din copii, adolescenți și adulți.

Acești pacienți au trăsăturile feței caracteristice: microcefalie - se întâlnește la 40% din pacienți, dismorfia cranio-facială este tipică, dar se conturează odată cu vârsta și nici unul din semne nu este obligatoriu. Pacienții au față lungă (datorită porțiunii verticale a maxilei), deseori cu aspect miopatic, ei se prezintă cu ariile malare șterse, nasul lung și proeminent, retrognatism; uneori fața este structural asimetrică sau devine asimetrică la plâns. Fantele palpebrale sunt scurte și înguste, iar suborbital se poate observa uneori o zonă de congestie. Nasul are rădăcină lată și pătrată, este lung, proeminent și cilindric; aripile nazale sunt hipoplazice și conferă vârfului nasului aspect bulbos, mai ales la adolescenți și adulți. Filtrumul labial este lung, gura este mică și adesea deschisă, buzele sunt subțiri, iar buza superioară are forma de U inversat; mandibula, normală ca mărime și morfologie, prezintă retrognatism sau secvența Robin (17%), urechile sunt mici, proeminente, în formă de cupă (diametrul antero-posterior mărit), deseori asimetrice.

Dereglările imunologice se întâlnesc în 77% de cazuri, dar manifestările infecțioase datorate deficitului imun debutează după o perioadă de la naștere. Aplazia timusului (și secundar marea susceptibilitate la infecții grave, letale) este un semn cardinal, dar mai frecvent se întâlnesc hipoplazia timusului și forme moderate de imunodeficiență, mai ales la sugari și copiii mici. La acești pacienți se constată predispoziția la maladii fungice, la infecții induse de *Pneumocystis carinii*, la infecții bacteriene și virale. Dereglarea producerii de celule T poate predispune la maladiile autoimune. Au fost descrise așa complicații ale sindromului de deleție a cromozomului 22 ca astmul bronșic, boala Basedow-Graves, uveita autoimună, anemia hemolitică autoimună etc. Într-una din cercetări, care includea 130 de pacienți, cota de detecție a maladiilor autoimune s-a atestat mai înaltă printre pacienții cu nivel scăzut de limfocite $CD4^+$.

Dezvoltarea psihomotorie în primii ani de viață și, în special, dezvoltarea limbajului este întârziată. Un retard mintal ușor sau moderat este prezent la 40-50% din pacienți. Formele severe de retard mintal sunt rare și se însoțesc frecvent de anomalii ale SNC. Mulți pacienți au o inteligență normală sau limitată sub formă de tulburări/dificultăți școlare, produse prin insuficienta dezvoltare a unor aptitudini: coordonarea motorie, atenția, raționamentul abstract, conceptele numerice, orientarea temporo-spațială.

Pacienții pot avea tulburări de comportament - de la timid și închis în sine până la neinhibat și hiperactiv. Retardul dezvoltării limbajului și psihomotor se observă la 70-90% și se manifestă cu vârsta, dar testarea pacienților cu retard de dezvoltare are sens numai la prezența altor semne. La 10-22% din adolescenți și adulți se întâlnesc tulburări psihiatrice.

Alte anomalii sunt cele renale (agenezie, hipoplazie), surditate, scolioză, strabism etc. sunt frecvent raportate în sindromul velo-cardio-facial.

Diagnosticul sindromului deleției 22 q11.2.

Diagnosticul clinic este într-o măsură oarecare dificil, deoarece se implică un spectru larg și variabil de manifestări fenotipice de la formele grave, deseori letale (datorită malformațiilor cardiace și/sau deficiențelor imune) la fenotipuri intermediare sau numai tulburări ușoare de dezvoltare și anomalii faciale subtile sau vorbire hipernazală cu hipoparatiroidism tranzitor. Un alt element ce trebuie subliniat este faptul că unele semne clasice ale sindromului sunt dependente de vârstă. De aceea sindromul deleției cromozomului 22q11.2 poate fi suspectat la nou-născuți/sugari cu anomalii cardiace conotruncale și/sau secvența Robin, dar și la copiii mai mari cu întârzieri în dezvoltare și anomalii faciale sau ORL, dar fără semne cardinale ale sindromului.

Analiza biochimică a sângelui atestă hipocalcemie (analiza se repetă de câteva ori pentru confirmarea prezenței stabile a acesteia din urmă).

Ultrasonografia glandelor paratiroide și timusului poate demonstra aplazia sau hipoplazia lor.

Electrocardiograma cordului denotă vicii ale sistemului cardiovascular. Pacienții cu sindromul deleției 22q11.2, de regulă, se caracterizează printr-o limfopenie moderată. Este caracteristică scăderea cantitativă a diferitor subpopulații de celule T. Concentrația imunoglobulinelor serice sangvine, de regulă, este normală, uneori este crescută IgE și scăzută IgA. Cantitatea totală de celule T $CD3^+$ este redusă, dar indicele imunoreglator (IIR) $CD4^+/CD8^+$ nu este modificat. Coraportul limfocitelor T-naive/T-celule de memorie este diminuat. Răspunsul limfocitelor după stimularea cu mitogene este absent, scăzut sau normal (în dependență de gradul de hipoplazie a timusului). Cantitatea de imunoglobuline serice frecvent nu este dereglată, dar răspunsul imun la imunizare este diminuat frecvent. Manifestările clinice și imunologice ale sindromului deleției 22 q11.2 sunt elucidate în fig.8.

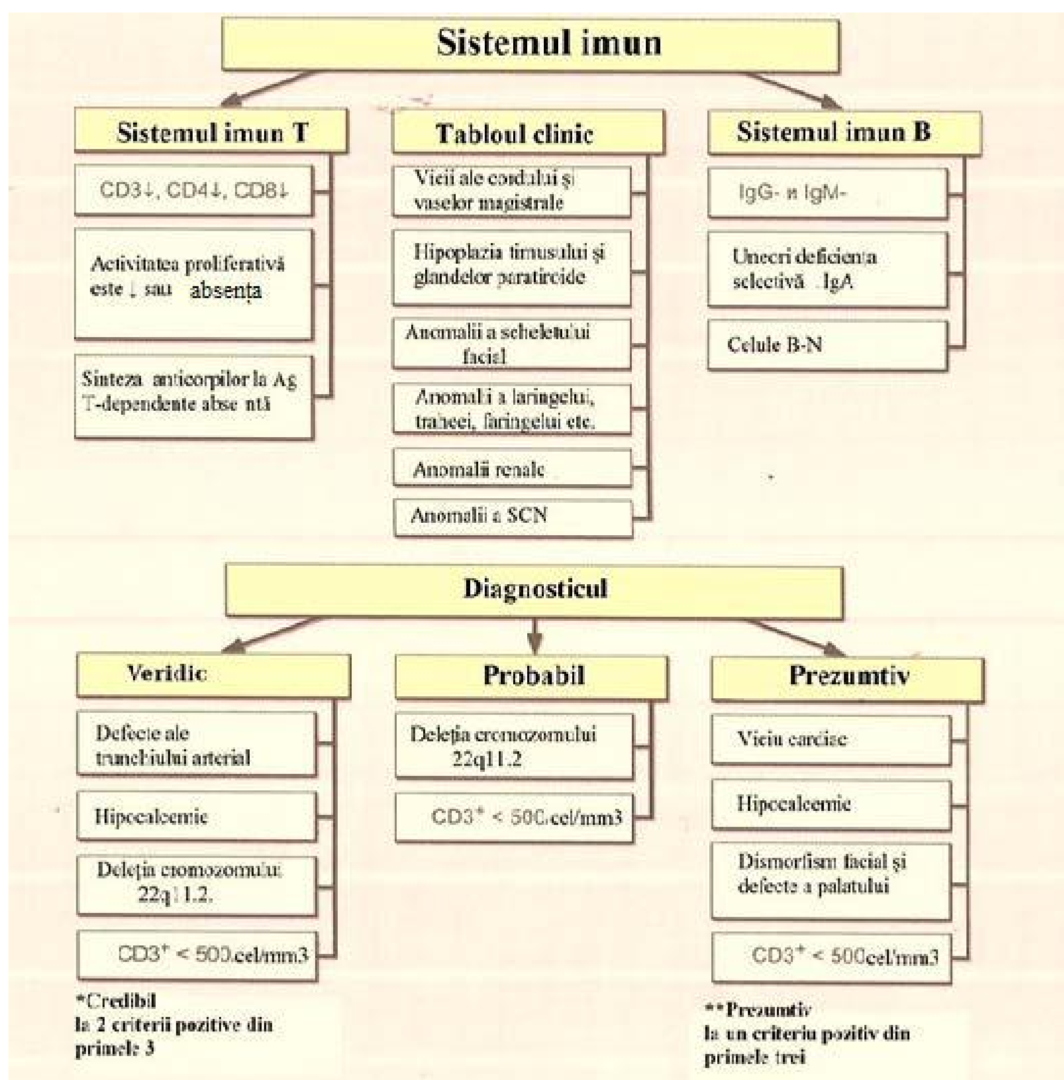


Figura 8. Manifestările imunologice și clinice ale sindromului deleției 22q11.2

Vizualizarea radiologică a toracelui poate constata absența umbrei timusului. Diagnosticul de certitudine se face prin tehnici de citogenetică moleculară - hibridizarea fluorescentă în situ (FISH).

Dacă se evidențiază deleția 22q11.2, atunci vor fi investigați ambii părinți, deoarece în 10-15% din cazuri deleția va fi prezentă la unul din părinți. Există însă și rezultate fals negative la pacienții cu profil tipic de SVCF, care s-ar putea explica fie prin deleții foarte mici sau chiar mutații punctiforme în regiunea 22q11, fără deleție, fie prin deleții în alți cromozomi (10q).

Recent s-au introdus teste de genotipare bazate pe metoda PCR, folosind marcheri ADN microsateliți din regiunea cromozomială deletată; ei permit identificarea rapidă (24 ore) a microdeleției 22q11 în aproape 95% din cazuri.

Pacienții cu deleția 22q11 au un risc de 50% pentru fiecare sarcină de a transmite deleția la descendenți (ca și în bolile autozomal dominante). În aceste cazuri este foarte important să se recurgă la diagnosticul prenatal. Cazurile familiale sunt rare (15%), dar atunci când se identifică un nou pacient părinții trebuie obligatoriu evaluați clinic și genetic. În acest context este important de subliniat din nou expresivitatea variabilă a fenotipului și posibilitatea apariției unor cazuri de novo.

Diagnosticul prenatal constă în detectarea prezenței deleției în cromozomii fetusului. Testul se efectuează utilizând celule din vilozitățile coriale (obținute prin puncție trofoblastică între 10 și 12 săptămâni de sarcină) sau amniocite (amniocenteza se efectuează la 16 săptămâni de sarcină). Atât amniocenteza, cât și puncția trofoblastică implică un risc minor de avort.

Diagnosticul diferențial se va trasa cu:

- Utilizarea excesivă a retinoizilor în perioada gestațională, care face ca fătul să dezvolte stigme identice cu cele ale disembriogenezei și cele ale sindromului de deleție a cromozomului 22. Dar controlul genetic nu confirmă mutațiile;
- Embriopatia diabetică;
- Simptoamele identice prezente la pacienții cu asociație CHARGE;
- Imunodeficiența combinată severă;
- Sindromul Aladjilea;
- Sindromul Goldenhar;

Principiile terapiei sindromului de deleție 22q11.2

Actualmente nu există terapie curativă a maladiei. Transplantul celulelor hematopoietice stem în sindromul deleției cromozomului 22 nu este unul indicat. Tratamentul pacienților cu acest sindrom este direcționat pe jugularea complicațiilor aparente în diferite perioade ale vieții. Corecția viciilor cordului și scheletului facial se realizează în conformitate cu protocoalele respective. În dependență de gradul de expresie a defectelor imunologice pacienților li se administrează terapia substituitivă cu imunoglobulină injectată i.v. în doză de 0,4-0,6 g/kg lunar, de asemenea la indicație se recurge la terapia preventivă - antibacteriană, antifungică. La apariția complicațiilor autoimune tratamentul acestor pacienți se efectuează în conformitate cu protocoalele clinice respective.

Dispensarizarea pacienților

Frecvența consultațiilor la specialiști și a investigațiilor de laborator depinde de manifestările clinice ale sindromului dat. Dar monitorizarea anuală este necesară pentru controlul morbidității infecțioase, pentru evaluarea indicilor imunologici și a funcției sistemelor principale ale organismului.

Vaccinarea pacienților. Bolnavii cu acest sindrom nu vor fi vaccinați cu vaccinuri vii (rujeolă, parotidită, poliomielită vie, varicelă).

Reabilitarea socială și psihologică. Cele mai importante probleme țin de psihiatrie. Pacienții cu diagnosticul „psihoză" sau „schizofrenie", „depresie ", „sindrom bipolar" sunt la evidență și tratamentul lor nu se deosebește de cel al persoanelor obișnuite, dar la acești pacienți este mai expresată rezistența. Dacă are loc o hipocalcemie, atunci se impune corecția, deoarece este singură capabilă să provoace exacerbarea psihozei. Dereglările infecțioase și autoimune trebuie tratate adecvat.

Alegerea profesiei se face în dependență de dezvoltarea mintală și devierile psihice.

Referință la nașterea copilului. Factorul de risc decisiv este prezența unuia dintre părinți cu sindromul de deleție a cromozomului 22, deoarece moștenirea este de tip autosomal dominant. Rezidă deci o probabilitate de 50% că patologia va fi moștenită. S-a constatat, că la descendenți sindromul este mai manifest comparativ cu părinții. Majoritatea cazurilor de sindrom al deleției cromozomului sunt de caracter sporadic, iar factorii de risc nu sunt cunoscuți.

6. SINDROMUL HIPER-IgE

Sindromul Hiper-IgE (HIES), cunoscut și sub numele de sindrom Job, include un grup heterogen de boli complexe ereditare, combinate cu deficiență imună de celulele B și T, caracterizate prin infecții toracice recurente cu *Staphylococcus aureus*, aspect facial grosier caracteristic și probleme dentare, cu o dermatită pruriginoasă asemănătoare eczemelor.

Clasificare. HIES se distinge a fi de două tipuri:

- *Tipul I* – sindrom hiper-IgE sporadic și autosomal dominant (AD-HIES), mai frecvent întâlnit și cauzat de mutația genei *STAT3*, în care pacienții prezintă anomalii ale diferitor sisteme, inclusiv sistemul imun, țesutul conjunctiv, anomalii scheletice și vasculare;
- *Tipul II* - sindrom hiper-IgE, transmis autosomal recesiv (AR-HIES), care afectează și sistemul imun, se traduce prin infecții tegumentare și pulmonare recurente, prin sensibilitate la infecții virale, cum ar fi *molluscum contagiosum,* prin afectarea sistemului nervos central (SNC), dar fără modificări musculo-scheletice. Formele de HIES sunt redate în fig.9.

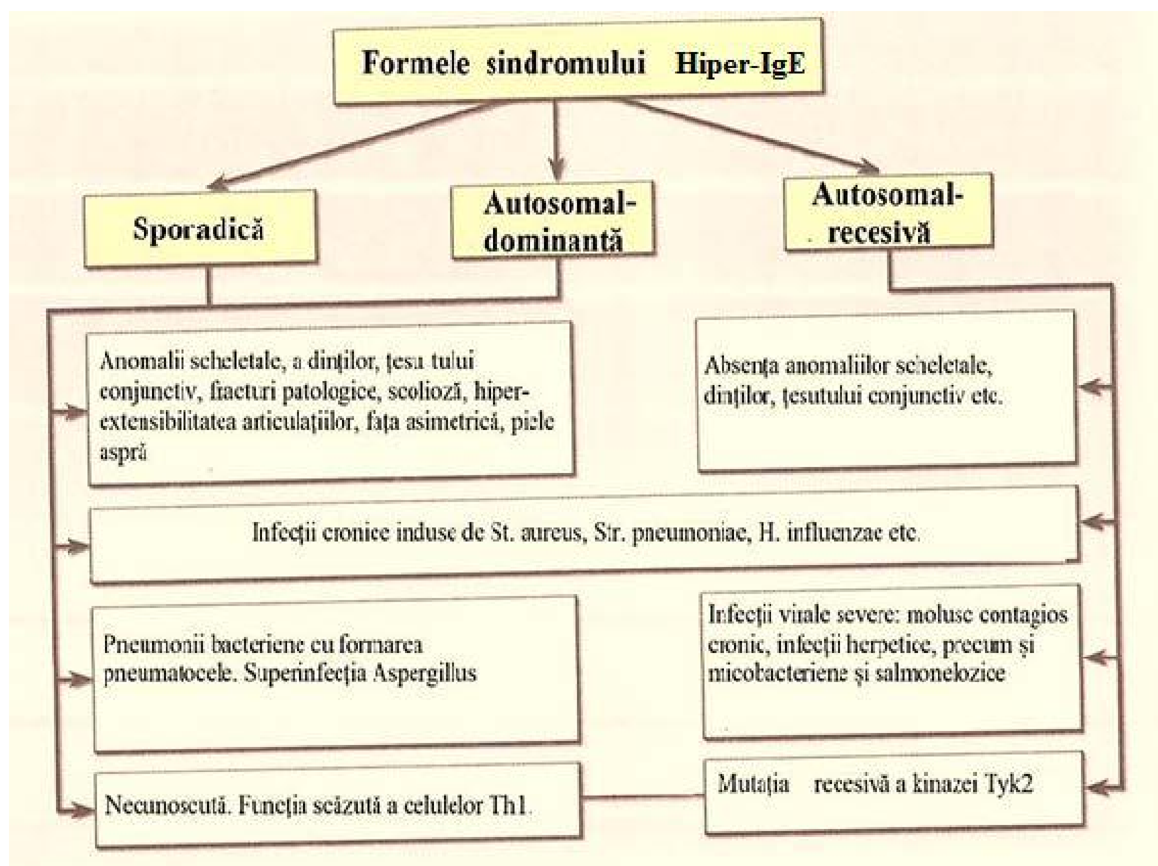


Figura 9. Etiologia și clinica sindromului Hiper-IgE

Recent, Uniunea Internațională a Societăților Imunologice a descris imunodeficiențe primare (PID) cu sindroame bine definite ca AD-HIES (Sindromul Job) și 3 subtipuri de AR-HIES, care nu implică modificări ale scheletului sau pneumatocele. Acestea sunt în continuare subdivizate în deficiența Tyk2, deficiența DOCK8, conform unei anomalii moleculare și una de origine necunoscută.

Epidemiologie. HIES este o imunodeficiență rară. Incidența anuală a sindromului Job fiind estimată de aproximativ 1:1.000.000. El este asociat cu o durată de viață variabilă, cu decese care survin preponderent la maturitate prin consecințe ale infecțiilor cronice, care duc la apariția pneumatocelului sau a bronșiectaziei sau la ambele. Unele specii de *Aspergillus* sau *Scedosporium* pot invada vasele de sânge pulmonare, generând extincție metastatică sau hemoptizie fatală. Aceste infecții sunt cu oportuniști secundari pe sectoarele de destrucție pulmonară, cauzate de vindecarea inconformă a infecțiilor anterioare.

Pacienții cu HIES prezintă un risc crescut pentru limfomul Hodgkin sau non - Hodgkin.

Mutațiile *STAT3* au fost detectate la persoanele de origine caucaziană, africană, asiatică și hispanică. Deși cele mai multe cazuri documentate sunt la pacienții de rasă albă, acest lucru se datorează, probabil, loturilor de populație studiate.

N-au fost descrise diferențe de sex pentru severitatea sau incidența bolii. Vârsta medie a diagnosticului a fost de 11,5 ani. Cu toate acestea, diagnosticul se poate face în copilărie sau la vârsta de adult. Supraviețuirea a fost ameliorată de-a lungul anilor prin gestionarea adecvată, ceea ce le permite unor pacienți să aibă copii. Având în vedere natura autosomal dominantă a HIES, descendenții pacienților cunoscuți beneficiază de un diagnostic timpuriu și de terapia respectivă.

Etiologie și patogenie. Sindromul Job se datorează unei mutații genetice specifice moștenirii autosomal dominante în *STAT3*. Mutații ale genei *STAT3* au fost identificate în aproape toate cazurile de HIES verificate clinic. STAT3 este una din cele 7 proteine STAT (transductor de semnal și activator de transcriere), care sunt mesageri clinici secundari pentru mulți receptori de citokine, hormoni și factori de creștere. În general tirozin-kinazele familiei Janus (JAKs) se leagă de componentele intracelulare ale receptorilor citokinici și sunt, la rândul lor, legate de STAT la semnalizarea citokinelor. Atunci când citokinele se leagă de receptorul lor conjugat, JAKs fosforilează receptorul citokinic și ulterior STAT disociază de complexul JAK-receptor. STAT-urile fosforilate se dimerizează în citozol prin domeniile fosfotirozinelor și domenele de omologie Sr2 (SH2). STAT-urile dimerizate se translocă apoi în nucleu, unde se leagă de ADN în secvențele promotor ale genelor - țintă pentru a activa transcripția. Această activitate a STAT3 este localizată pe cromozomul uman 17q 21.

Mutația acestei gene va duce la intensificarea producției de imunoglobuline E de către limfocitele B, la pierderea capacității de modulare a producerii lor de către IL-6, IL-10 și IFN-γ, dar și la un chemotaxis defect. Absența efectelor antiinflamatorii ale IL-10 este, probabil, cauza răspunsului inflamator necorespunzător, observat la pacienții cu sindromul Job. Interleukina 6 joacă un rol esențial în geneza celulelor Th17; prin urmare, absența acestei citokine duce la o deficiență de celule Th17 în sindromul Job. Celulele $CD4^+$ și Th17 dețin un rol important în apărarea împotriva infecțiilor, în principal definite de bacteriile și ciupercile intracelulare. În afară de rolul imunologic, această moleculă are rolul de semnalizare pleiotropică, ceea ce explică alte alterări non-imune observate în sindromul Job, cum ar fi fracturile oaselor lungi și o erupție dentară întârziată.

În peste două treimi de cazuri (70%) sindromul se datorează unei mutații a genei *STAT3*. Transmiterea acestui sindrom este autosomal dominantă cu expresivitate variabilă. Au fost raportate peste 90 de mutații diferite. Mutațiile sunt predominant inversii și deleții care duc la producerea proteinelor cu activitate negativă dominantă. Nu au fost identificate până în prezent alele mutante, ceea ce indică faptul că haploinsuficiența nu este un mecanism de cauzalitate a bolii. Majoritatea mutațiilor HIES STAT3 sunt localizate în regiunile de legare a SH2 și ADN.

Sindromul Job se caracterizează prin semne clinice de ordin imun și non-imun (fig. 10).

Dermatita sub formă de eczemă se inițiază în perioada de nou-născut și este întreținută prin infecția cu *St. aureus*. Abcesele cutanate, datorate aceluiași microorganism, sunt frecvente și, de obicei, nu sunt asociate cu un răspuns inflamator important local sau sistemic, prin urmare pentru acestea se utilizează termenul de abces rece. Candidoza mucocutanată, inclusiv onicomicoza, apare frecvent. În schimb, verucile severe și speciile de Moluscum nu sunt trăsături ale formei autosomal dominante de HIES. Pneumoniile au debut din copilărie și sunt induse de *St. aureus, Str. pneumoniae și Haemophilus influenzae*. Similar cu abcesele tegumentare, semnele de toxicitate sistemică sunt modeste. Chiar și atunci când sunt tratate agresiv și prompt, pneumoniile se remit adesea cu formarea pneumotoracelui, probabil din cauza inflamației locale incontrolabile și a destrucției tisulare. Ulterior,

suprainfectarea pneumatoceleleor cu *Pseudomonas aeruginosa* și cu specii fungice de *Aspergillus* și *Scedosporium* poate fi asociată cu o rată semnificativă de morbiditate și mortalitate. Infecțiile oportuniste, inclusiv cu *Pneumocystis jirovecii*, histioplasmoza diseminată, criptococoza și coccidomicoza sunt mai puțin frecvente. Sinuzita bacteriană recurentă și otita sunt frecvente, dar implicarea agenților patogeni virali nu este de rată crescută.

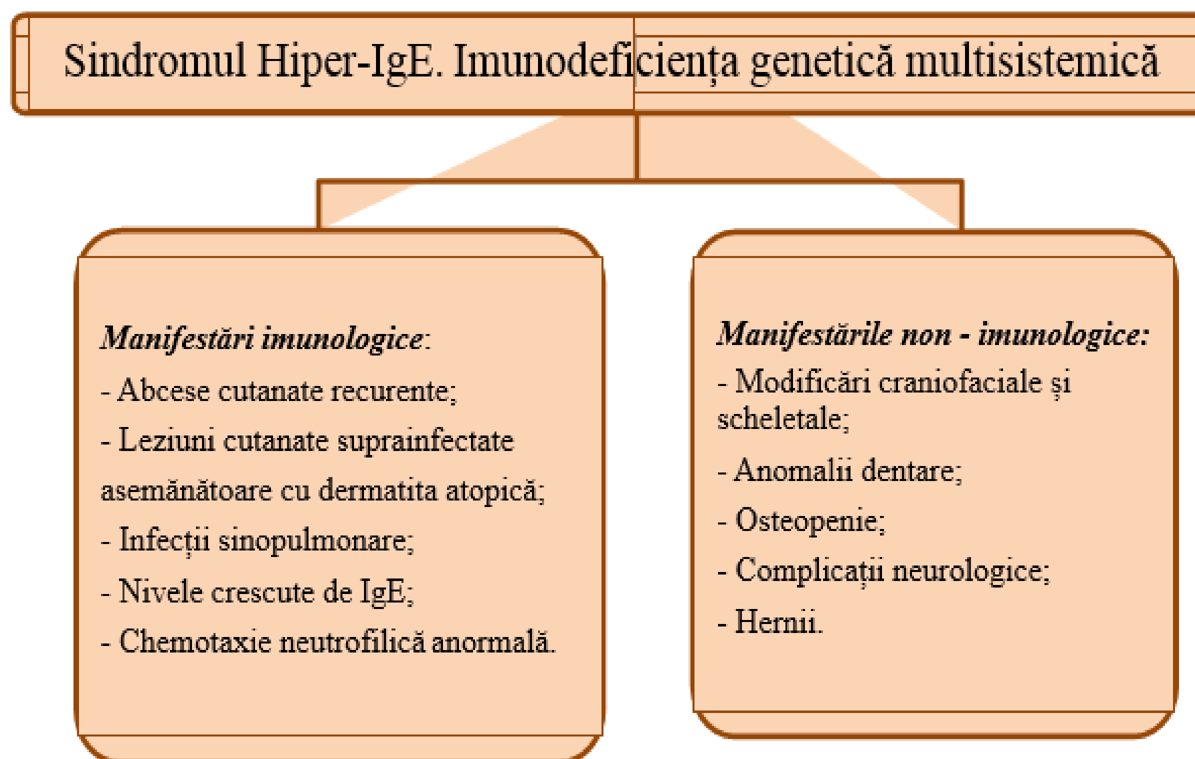


Figura 10. Manifestările clinice ale Hiper-IgE

HIES este, de asemenea, asociat cu anomalii scheletice și de țesut conjunctiv, inclusiv scolioză, hiperextensibilitate, fracturi patologice și retenția dentiției primare, craniosinostoza și anomaliile vasculare. Mulți pacienți au hiperexcitabilitate cel puțin a unei articulații. În pofida anomaliilor de țesut conjunctiv, pacienții HIES prezintă, de obicei, o vindecare normală a rănilor. Majoritatea pacienților au făcut cel puțin o fractură non-traumatică, cum ar fi coaste fracturate la efortul fizic. Osteoporoza este frecventă, dar nu pare să se coreleze cu frecvența fracturilor. Retenția dinților primari se datorează eșecului exfoliației primare a dinților; sunt adesea prezente și modificări ale mucoaselor orale și linguale.

Presiunea arterială și anevrismele apar, de regulă, pe vasele mijlocii, cum ar fi arterele coronare.

În ciuda creșterii IgE și a eozinofiliei, pacienții nu au, în general, atopie în ceea ce ține alimentele și alergenii sezonieri. Un istoric detaliat al familiei poate ajuta la identificarea altor cazuri, dar majoritatea acestora sunt mutații spontane sau autozomal dominante. Diagnosticul clinic al HIES se bazează pe un profil complex de caracteristici imunologice și non-imunologice care se corelează fidel cu identificarea mutațiilor *STAT3.*

Pacienții au un aspect facial caracteristic, cu un nas larg, ochi adânci, cu fruntea lată. Este adesea prezent un palat înalt, arcuit și poate fi prezentă dentiția dublă. Membranele timpanice pot fi cicatrizate din cauza otitelor recurente.

Atât pacienții infantili, cât și cei adulți pot prezenta erupții cutanate eritematoase, scuamoase, tipice dermatitei eczematoase. Sunt prezente cicatricii de la incizii și drenaje ale abceselor reci. Unghiile, vaginul și regiunea inghinală sunt adesea afectate de candidoză.

Examenul pulmonar variază în funcție de infecțiile pulmonare anterioare și de modificările parenchimului pulmonar - de la murmur fiziologic normal până la dispariția acestuia și reducerea schimbului de aer asociat cu pneumatocele mari. Curbarea unghiilor este un semn obișnuit.

Scolioza mai mare de 10 grade se observă la 60 % dinte pacienți. Hiperextensibilitatea a cel puțin unei articulații este prezentă la 70% dintre bolnavi.

Diagnosticul de laborator imunologic este prezentat în fig.11. Hemoleucograma poate evidenția eozinofile, care asociază, de obicei, creșterea IgE, dar nu este corelată cu aceasta din urmă. Numărul limfocitelor absolute este, de obicei, normal. Anemia și trombocitopenia nu sunt în mod obișnuit asociate cu sindromul hiperglobulinemiei (HIES).

.

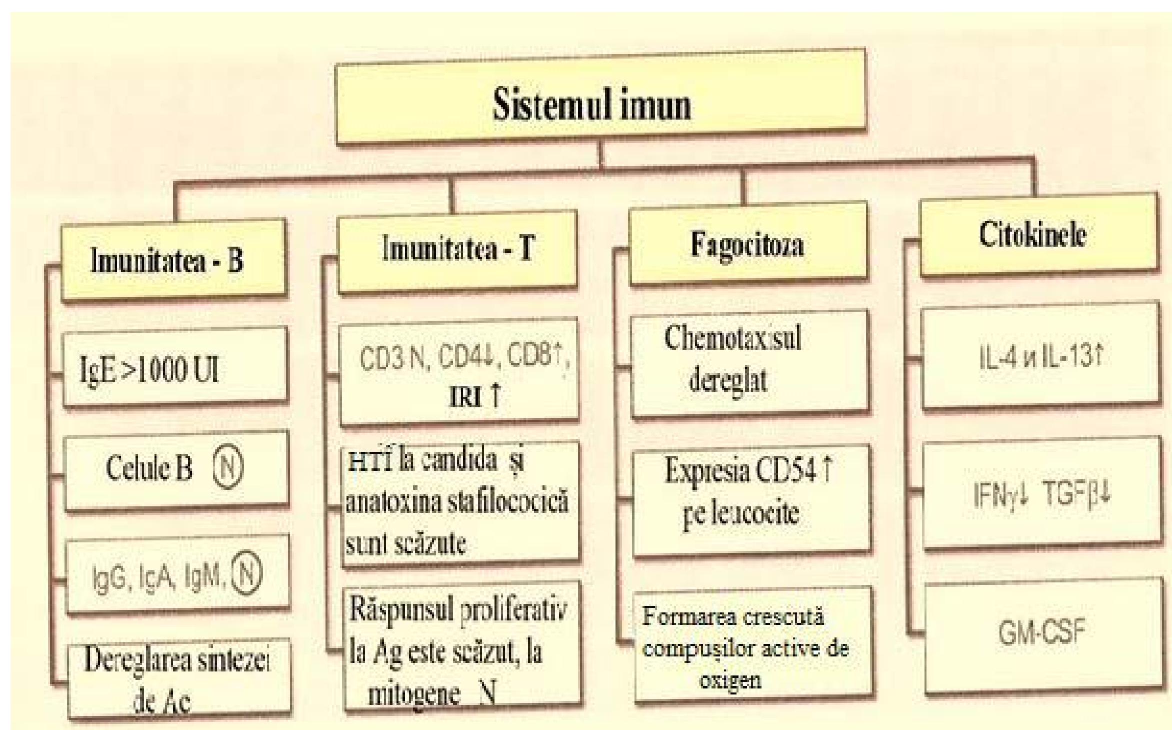


Figura 11. Sistemul imun al bolnavilor cu sindromul Hiper-IgE

Imunoglobulinele serice sangvine IgG, IgA și IgM sunt de valori normale, de vreme ce IgE depășește uneori 2000 UI/ml. Cuantificarea nivelului de IgE nu primează dacă etiologia alergică a fost probată clinic, iar titrele crescute de IgE au valoarea limitată în predicția tendinței alergice. Majorarea IgE se regăsește în contextul mai multor maladii inflamatorii și infecțioase (tab.2).

Tabelul 2.

Afecțiuni ce asociază creșterea IgE

Categorii de boli	**Afecțiuni**
Boala alergică	Dermatita atopică (eczema) Rinita alergică Astmul alergic Alveolita alergică extrinsecă

	Alergii medicamentoase Urticarie alergică
Boli parazitare *Cestode* *Trematode* *Nematode*	 *Echinococcus granulosus* *Echinococcus multilocularis* *Schistosoma mansoni* *Schistosoma japonicum* *Schistosoma haematobium* *Ascaris lumbricoides* *Ancylostoma braziliense* *Toxocara canis* *Toxocara coti*
Tulburări imunologice *Gamapatie monoclonală* *Status imunodeficitar*	 Gamapatie monoclonală IgE Sindromul Hiper-IgE Sindromul Wiskott-Aldrich Sindromul DiGeorge Sindromul Nezelof Boala grefă contra gazdă HIV/SIDA Fibroza cistică
Boli inflamatorii	Boala Kawasaki Periarteriita nodoasă
Boli infecțioase	Lepra Aspergiloza bronhopulmonară Aspergilom

Se poate suspecta sau confirma sindromul Hiper–IgE în următoarele situații:

- la adulți: IgE > 2000 UI/ml definitorii în prezența fenomenelor inflamatorii sau a pneumoniei;
- la copii, care au în mod normal valori scăzute, sindromul Hiper-IgE se consideră a fi prezent la valori de 10 ori mai crescute decât pentru vârsta respectivă.

Titre constante, ca la adulți, se ating la vârsta de 5-7 ani, între 10 și 14 ani se pot depăși cifrele atestate la adult, iar după 70 de ani acestea scad ușor.

Anticorpii specifici pentru antigene pot deveni utili la pacienții cu boala sinopulmonară severă și la cei care dezvoltă infecții recurente, în pofida profilaxiei antimicrobiene energice. Unii pacienți cu HIES produc un răspuns scăzut de anticorpi specifici la vaccinurile pentru *Hemofilus influenzae* tip b (HiB), *Streptococus pneumoniae*, tetanos și difterie.

VSH și proteina C-reactivă (CRP) sunt utile dacă au valori ridicate, dar cifrele normale nu exclud infecția bacteriană.

Analizele privind electroliții, coagularea și funcțiile renală și hepatică nu sunt afectate în HIES.

Abcesele cutanate trebuie deschise și drenate și se vor obține culturi din secreția de drenaj.

În caz de infecție pulmonară prezentă, trebuie recoltată spută spre examinare.

Identificarea mutației *STAT3* trebuie efectuată pentru a confirma o suspiciune clinică ridicată de HIES.

Radiografia toracică, CT sau ambele sunt necesare pentru a determina gradul de implicare a parenchimului pulmonar.

Pneumoniile recurente, în special cele datorate *St. aureus*, se pot constitui în pneumatocele, care devin permisive pentru suprainfecția fungică.

Radiografia coloanei vertebrale este necesară pentru a evalua scolioza, modificările osoase și articulare din cauza riscului crescut de fracturi patologice la acești pacienți.

Anomaliile vasculare sunt, de obicei, asimptomatice, incluzând anevrisme intracraniene și ectazia arterei coronare, tortuozitatea și anevrismele. Aceste anomalii sunt frecvente, detectate fiind prin CT și RMN. Studiile cu raze X sau IRM ale craniului arată adesea craniosinostoză. Hipertensiunea intracraniană a fost observată cu frecvență crescută la pacienții de toate vârstele având sindromul Job.

Principala caracteristică de diagnostic este creșterea valorilor serice de IgE de peste 2000 UI/ml și adesea – de 500 UI/ml. Un scor clinic a fost elaborat pentru a defini probabilitatea diagnosticului. O concentrație totală de IgE de peste 1000 UI/ml și un scor ponderat de peste 30 indică AD-HIES al defectului în *STAT3* , iar o mutație heterozigotă dominant negativă în *STAT3* confirmă diagnosticul.

Tratamentul maladiei. Cel mai eficient tratament simptomatic pentru aceasta afecțiune este utilizarea pe termen lung a antibioticilor (cefalosporine, peniciline rezistente la penicilinază etc. și agenți antifungici) cu adaptarea tratamentului la infecțiile, care apar la acești pacienți și recurgerea uneori la chirurgia abceselor constituite. Sub protecția antibioticilor și dacă diagnosticul este stabilit la timp, supraviețuirea pacientului poate fi lungă. Managementul manifestărilor non-imune trebuie să fie interprofesional pentru remedierea complicațiilor. Astfel, scolioza în funcție de severitate, fracturile osoase și maladiile articulare degenerative pot necesita o intervenție chirurgicală ortopedică. Anomaliile dentare necesită un tratament stomatologic adecvat. Complicațiile cardiovasculare sunt gestionate într-un mediu specializat.

Prognosticul patologiei. Deși AD-HIES este asociat cu morbiditate și mortalitate ridicată, progresele în asistența medicală, monitorizarea atentă și conformarea curativă a pacientului au dus la un pronostic favorabil, cu supraviețuirea de până la 50 de ani sau mai mult. În viitor o terapie biologică sau genică ar putea schimba prognosticul acestui sindrom.

Managementul sindromului. Această patologie este o afecțiune imunologică rară, caracterizată prin infecții recurente. Monitoring-ul stării pacientului în ambulatoriu este realizat de îngrijitorul primar și asistentul medical ca parte a managementului echipei interprofesionale. Cei mai mulți dintre acești pacienți necesită terapie cu antibiotice pe termen lung, combinată cu drenarea oricărui abces, astfel încât un consult farmaceutic trebuie să țintească în mod adecvat terapia antimicrobiană.

Managementul manifestărilor non-imunologice și tratamentul complicațiilor trebuie să fie interprofesional. O asistentă de ambulatoriu ar trebui să efectueze vizite regulate la domiciliu pentru a se asigura că starea de sănătate a pacientului este stabilă. Aceste activități interprofesionale pot îmbunătăți în mod semnificativ îngrijirea pacientului.

7. SINDROMUL LIMFOPROLIFERATIV AUTOIMUN (AUTOIMMUNE LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME, ALPS)

Sindromul limfoproliferativ autoimun (Autoimmune lymphoproliferative syndrome, ALPS) este o maladie imunodeficitară primară dependentă de defectul genetic al apoptozei. Sindromul se caracterizează prin limfoproliferare benignă, hepatosplenomegalie, hiperimunoglobulinemie, dereglări autoimune, creșterea cantitativă a celulelor dublu negative ($CD3^{+}CD4^{-}CD8^{-}$) în sângele

periferic. Inducerea apoptozei (moartea programată a celulelor) are loc la interacțiunea receptorilor proapoptotici de la suprafața celulei cu liganzii respectivi. Unul dintre receptorii principali proapoptotici este molecula Fas (CD95) – *TNFRSF6* (10q 24.1), gena caspazei 10 și ligandul FAS – FasL (1q 23).

Epidemiologie. ALPS este o maladie destul de rară. Incidența și prevalența ALPS nu este cunoscută cu precizie. Numărul global de cazuri estimat nu depășește câteva sute. Multe cazuri de ALPS probabil rămân nediagnosticate, datorită unei expresii fenotipice variabile și o constelație de simptome ce se asociază cu alte maladii, în special cu sindromul Evans și alte boli limfoproliferative. ALPS este raportat în diferite contexte rasiale și etnice. A fost sugerată o predominare a sexului masculin, care a fost confirmată atât în cohorta franceză de ALPS, cât și în cea a Institutului Național de Sănătate din New York. În familiile franceze cu mutațiile Fas, probabilitatea de ALPS simptomatic a fost de 75% la bărbați în comparație cu 50% la femei. În mod similar, în cohorta americană 69% de bărbați în comparație cu 46% dintre femeile cu mutații Fas au dezvoltat semne clinice de ALPS. Rata bărbați-femei cu ALPS a fost de 2.2 în cohorta franceză și de 1; 6 - în cohorta din New York.
Clasificarea ALPS se bazează pe mutația diferitor gene (tab.3):

Tabelul 3

Clasificarea ALPS

Nomenclatorul actual	**Nomenclatorul anterior**	**Gena defectă**	**Definiția**
ALPS - Fas	ALPS tip 0	*Fas*	Pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic al ALPS și au mutație Fas homozigotă germinativă
ALPS - Fas	ALPS tip 1a	Mutația genei *TNFRS6,* defectul genei receptorului Fas	Pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic al ALPS și au mutație Fas heterozigotă germinativă
ALPS - sFas	ALPS tip 1m	*Fas*	Pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic al ALPS și au mutație Fas somatică
ALPS - FasL	ALPS tip 1b	Mutația genei *TNFRSF6*, defectul genei ligandului Fas	Pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic al ALPS și au mutație Fas germinală
ALPS – CASP 10, CASP-8	ALPS tip 2	Defectul genei *CASP 8 și 10*	Pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic al ALPS și au mutație CASP 10 și 8 germinativă
ALPS – U	ALPS tip 3	Mutație necunoscută	Pacienții care întrunesc criteriile de diagnostic al ALPS, dar defectul genetic nu este determinat (fără defect Fas, FasL sau CASP10)

Cota mutaților Ia și Ib constituie circa 75% din toate cazurile, dar expresivitatea manifestărilor clinice nu este legată de gena mutantă.

Etiologie. Aproximativ două treimi din pacienții cu ALPS au un defect genetic identificat. Majoritatea pacienților au o mutație a Fas - gena *TNFRSF6* (tumor necrosis factor receptor

superfamily member 6), amplasată pe cromozomul 10q24.1 (fig.12). Partea extracelulară a Fas este codificată de exonii 1-5, dinte care exonul 1 codifică o peptidă de semnal, secvență de semnal. Exonii 2-5 codifică 3 domenii extracelulare, 6 - domenul transmembranar, iar 7-9 domeniile intracelulare, inclusiv DD care este scindată în timpul transportării proteinei Fas la suprafața celulară.

Exonul 9 conține domenul de moarte (DD) care interacționează cu o moleculă - adaptor Fas asociată prin domenul de moarte (FADD). Legarea DD duce la generarea complexelor de semnalizare a morții celulare, care ulterior rezultă cu apoptoză.

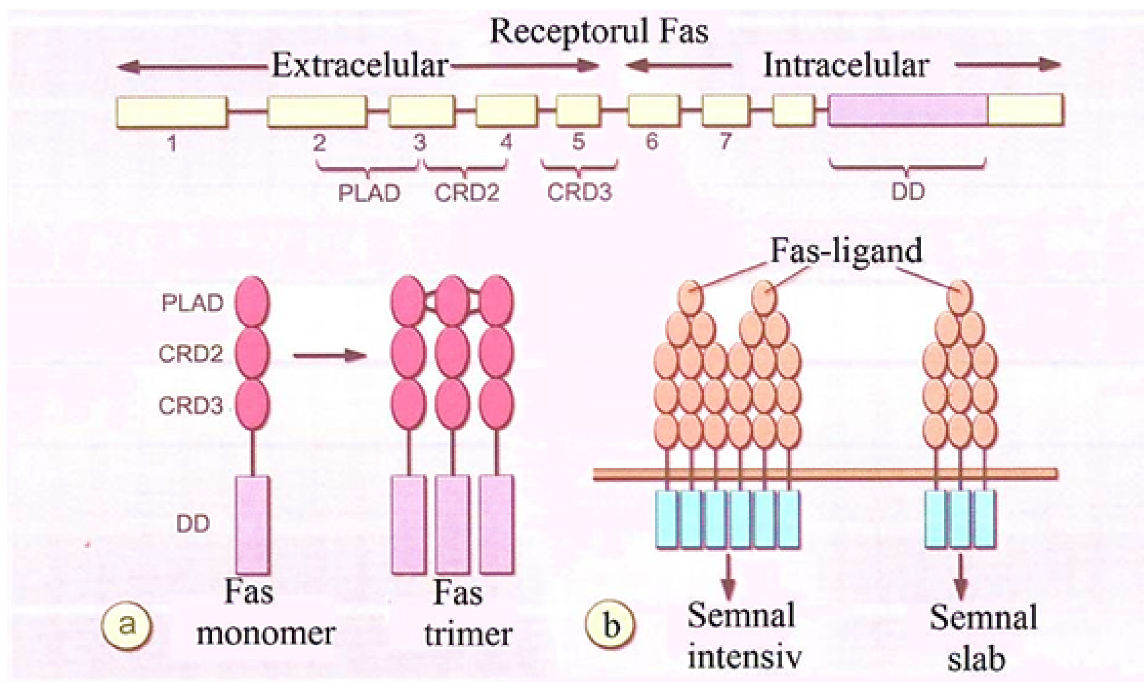


Figura 12. Mecanismul molecular al sindromului limfoproliferativ autoimun

ALPS-Fas este moștenit autosomal dominant. În cazuri rare, mutațiile homozigote sau heterozigote compuse cauzează forme severe de ALPS. Mutațiile de novo sunt rare. Există un spectru larg de mutații în întreaga regiune de codificare și la hotarele dintre exon/intron, inclusiv deleții sau inserții ale unui sau ale mai multor nicleotide. Actualmente au fost descrise circa 60 de mutații, majoritatea din ele fiind amplasate în zona exonilor 7-9. Mutațiile includ substituirea, deleția sau inserția câtorva nucleotide. Mutațiile în domenele intracelulare (de regulă cele ce interesează DD) conduc la sinteza Fas, care se exprimă pe suprafața celulei în cantități minore. Mutațiile sunt localizate în zona DD înalt conservată (66 și, respectiv, 73% în cohortele franceze și INS). Aceste variante anormale de alele determină absența proteinelor funcționale sau proteine truncate sau plierea aberantă a proteinelor, ceea ce interferează cu formarea unui complex Fas trimer pe suprafața celulară.

Boala este dependentă de mutațiile heterozigote în gena *TNFRSF6*. Gena codifică receptorul Fas (sinonime CD95, APO-1, APT1), care conține în regiunea extracelulară trei domene bogate în cisteină: CRD1 (cysteine rich domain), CRD2 și CRD3. În componența domenului CRD1 se găsește domenul PLAD (preligand assembly domain), care inițiază activarea receptorului. Partea funcțională principală a receptorului este fragmentul intracelular, care conține domenul de semnalizare DD (death domain). Ligandul acestui receptor este membrul superfamiliei TNF FasL (*TNFSF6),* care are un domen extracelular și recunoaște interacțiunea cu receptorul Fas. În recunoașterea ligandului participă numai domenele CRD2 și CRD3 ale receptorului. În rezultatul activității metaloproteinazelor, atât ligandul, cât și receptorul pot fi în stare solubilă. Până la legarea cu ligandul, domenul PLAD induce formarea trimerului din receptorul FAS. Ligandul FasL tot formează trimeri,

care pot avea loc atât în soluție, cât și pe suprafața celulei. După legarea ligandului are loc polimerizarea receptorului Fas cu formarea clasterelor (aproximativ peste 10 minute), accesibili pentru analiză cu ajutorul imunofluorescenței. Peste 30 de minute se formează ”capping-ul” din receptori, care apoi se expun endocitozei. Clasterizarea receptorilor induce modificarea domenelor DD, care se leagă cu proteina adaptor FADD (Fas associated death domain) și procaspazele 8 și 10. Din domenul DD, adaptorul FADD și procaspaze se formează complexul DISC, în care are loc activarea caspazelor și inițierea apoptozei. Posibilitatea dezvoltării apoptozei depinde de gradul de clasterizare a receptorului Fas și de formarea complexului DISC (death-inducing signaling complex). În cazul superclasterizării receptorului are loc confruntarea semnalelor negative de la caspazele inhibitoare. În acest caz concentrația cazpazei 8 intracelulare este suficientă pentru inițierea apoptozei. Mutația genei receptorului FAS conduce la absența sau insuficiența expresiei acestor receptori pe suprafața celulei și ca rezultat semnalul slab al apoptozei. Mutațiile homozigote sunt cele mai severe, deoarece conduc la expresia slabă a receptorului FAS pe suprafața celulei și absența semnalului sau absența slabă a semnalului apoptotic. Mutațiile care afectează fragmentul citoplasmatic, spre deosebire de cel extracelular, în 90% cazuri sunt clinic manifeste.

Actualmente au fost descrise peste 60 de mutații, majoritatea lor fiind amplasate pe exonii 7-9. Mutațiile includ substituții, deleții sau interpolarea câtorva nucleotide. Mutațiile în domenele intracelulare (de regulă interesează DD) conduc la sinteza Fas, care este expresat pe suprafață celulei în cantități minore. Mutațiile în domenele extracelulare duc la absența Fas pe suprafața celulei. Majoritatea bolnavilor posedă mutații heterozigote ale genei. Nu la toți membrii familiei ce au o mutație maladia se manifestă clinic, dar mulți dintre ei prezintă o diminuare a apoptozei in vitro, mediată de Fas. Aceste observații au stat la baza ipotezei cum că dereglarea funcției FAS este moștenită autosomal dominant.

Patogenie. Apoptoza este moartea programată a celulelor, care asigura eliminarea din organism a celor cu dereglări de diferențiere, cu alterări ale ADN-ului, a celor potențial autoagresive, infectate cu virusuri sau a celulelor care și-au încheiat funcția fiziologică. Apoptoza indusă de Fas are loc în anumite tipuri de celule și depinde de stadiul de diferențiere și activare. Celulele T neactivate în stare de repaos sunt rezistente la apoptoza indusă de Fas. Pentru inducția ei este necesară activarea celulelor T prin TCR, susținerea proliferării lor cu ajutorul factorilor de creștere (IL-2). Stimularea repetată a TCR conduce la dezvoltarea apoptozei, iar dereglarea acesteia implică pierderea controlului asupra proliferării limfocitelor, care rezultă cu acumularea limfocitelor activate în organele limfoide, fenomen ce se exprimă clinic prin limfadenopatie și splenomegalie. Într-un final în rezultatul reacțiilor încrucișate dintre proteinele superficiale ale limfocitelor activate se inițiază răspunsul autoimun.

Cele mai importante dereglări imune din ALPS se referă la deranjamentele imunității T celulare, în primul rând, crește cantitatea de celule dublu negative (DN) TCR α/β^+ $CD4^-CD8^-$. O altă caracteristică imunologică a populației celulelor T DN este expresia CD45 RA, CD57 și HLA-DR care înseamnă că aceste celule sunt policlonale și provin din limfocitele T citotoxice, ce și-au putut pierde CD4 și CD8 după confruntarea cu antigenul (fapt demonstrat la murine). Limfocitele T ale pacienților își pierd frecvent expresia lanțului α al receptorului IL-2 (IL-2R/CD25) – markerul principal al celulelor T-activate. Sunt depistate dereglări ale sintezei de citokine, care se exprimă prin majorarea producției de IL-10, IL-4, IL-5 și scăderea celei de elaborare a IFNγ și IL-2 la bolnavii cu ALPS, tipul Ia, Ib și III. O astfel de combinare incită dezvoltarea răspunsului imun imunității umorale și stimularea sintezei de autoanticorpi. Celulele B răspund adecvat la majoritatea

antigenelor (după infecții și vaccinare). Anomaliile răspunsului celulelor B sunt exprimate prin producerea de autoanticorpi.

Cercetarea histologică a țesutului limfoid (ganglioni limfatici și splină) de la bolnavii cu ALPS constată în majoritatea cazurilor arhitectonica organelor păstrate și absența criteriilor de clonare. În organele limfoide ale pacienților cu ALPS s-a constatat acumularea celulelor dublu negative. Cele mai caracteristice modificări ale ganglionilor limfatici și splinei sunt hiperplazia paracorticală și popularea zonelor intrafoliculare de către celulele proliferative DN. Confirmarea prezenței apoptozei Fas independente la bolnavii cu ALPS a fost depistarea în ganglionii limfatici și splină a limfocitelor apoptotice fagocitate de macrofage și histiocite. Pe celulele T splenice la fel ca și în populația de limfocite T circulante este scăzută expresia CD25. La biopsia ficatului s-au depistat infiltrate cu celulele T DN, hematopoieză extramedulară (în prezența citopeniilor), semne de hepatită și ciroză.

Cercetarea măduvei osoase în timpul episoadelor de hemoliză a demonstrat hiperplazia eritroidă, creșterea cantității de megacariocite - în trombocitopenii, apoi și prezența limfocitelor T DN, plasmocitelor și a eozinofilelor.

Tabloul clinic

Expresia manifestărilor clinice în ALPS, probele de limfoproliferare, dereglări autoimune sunt destul de variabile:

- Majorarea persistentă a ganglionilor limfatici periferici în trei și mai multe grupuri și/sau hepatosplenomegalia;
- Hemocitopenii autoimune sau/și alte dereglări autoimune;
- Majorarea nivelului de imunoglobuline serice sangvine (cel puțin a unei clase);
- Un conținut mai mare de 6% de limfocite T dublu negative în sângele periferic;

Criteriile de diagnostic al ALPS sunt elucidate în tab.4

Tabelul 4.

Criteriile obligatorii și suplimentare de diagnostic al ALPS

Criterii obligatorii
• Limfoproliferarea cronică benignă (cu durata de peste 6 luni)   ➢ Splenomegalia   ➢ Limfadenopatia non-infecțioasă • Majorarea numărului de celule $CD3^{+}TCR\ \alpha/\beta^{+}CD4^{-}D8^{-}$ ($\geq$1.5% din numărul total de limfocite sau 2.5% de limfocite $CD3^{+}$) în contextul unui număr total normal sau elevat de limfocite.
Criterii suplimentare
Primare 1. Apoptoză limfocitară defectuoasă (în două probe separate) 2. Mutații somatice sau pe cromozomii sexuali ai Fas, FasL sau CASP10 *Secundare:* 1. Nivele plasmatice crescute de sFasL (>200 pg/ml), SAI nivele plasmatice elevate de IL-10 (>20 mg/ml) sau nivele plasmatice sporite de IL-18 (>500 mg/ml)

2. Modificări imunohistologice tipice (din concluzia unui morfopatolog experimentat)
3. Citopenii autoimune (anemie hemolitică, trombocitopenie sau neutropenie) și nivele sporite de IgG (hipergamaglobulinemia policlonală)
4. Istoric familial de limfoproliferare non-malignă, non-infecțioasă cu sau fără autoimunitate

Algoritmul de diagnostic al ALPS include:

- Intumescența persistentă a ganglionilor limfatici din trei și mai multe grupe și/sau hepatosplenomegalie;
- Hemocitopenii autoimune și/sau alte dereglări autoimune;
- Majorarea nivelului de imunoglobuline serice sangvine (cel puțin al unei clase);
- Un nivel de peste 6% de limfocite T dublu negative în sângele periferic.

În prezența a două din criteriile enumerate este indicată cercetarea apoptozei mononuclearelor periferice *in vitro.*

Creșterea de volum a ganglionilor limfatici, ficatului și splinei se apreciază la toți cu ALPS. Gradul de expresie a limfoproliferării variază la diferiți bolnavi. Limfoadenopatia se dezvoltă, de regulă, pe parcursul primilor 5 ani de viață. La vârsta de sugar și de copil mic limfoproliferarea este mai intensă și perturbă corelarea anatomică normală a organelor, dar aceasta din urmă poate să cedeze sau chiar să dispară în adolescență sau la vârsta de adult. Limfoproliferarea în ALPS nu este însoțită de hipertermie. Splenomegalia și hepatomegalia sunt criterii caracteristice ALPS. Hipersplensimul poate fi considerabil cu inducerea citopeniei. Circa 50% dintre pacienții cu ALPS suportă ulterior splenectomie, din cauza hipersplenismului, a citopeniilor autoimune severe. Hepatomegalia nu este însoțită de dereglări ale funcției hepatice, dacă nu se dezvoltă o hepatită autoimună sau virală. Dereglările hematologice se manifestă, de regulă, prin citopenii imune sau induse de hipersplenism. Au fost descrise cazuri de diseritropoieză cu prezența unei cantități mari de eritroblaști maturi și eozinofilii persistente. Este caracteristică prezența limfocitozei, limfopenia se dezvoltă rar.

O altă manifestare a ALPS, legată mai probabil de defectele apoptozei, sunt complicațiile autoimune. Reacțiile autoimune se divizează în două grupe: prima ar fi dereglarea autoimună ce implică celulele sangvine (anemia hemolitică, trombocitopenia și neutropenia), iar cea de a doua sunt dereglările autoimune rare, care interesează alte organe.

La mulți bolnavi se depistează combinarea a două dereglări autoimune - mai frecvent anemia hemolitică și trombocitopenia Coombs pozitivă. Debutul reacțiilor autoimune nu coincide neapărat cu inițierea proliferării limfoide, acestea fiind afisate mai târziu: limfoproliferarea poate să involueze cu vârsta, dar severitatea reacțiilor autoimune urmează adesea spre severizare.

Concomitent cu dereglările autoimune, în ALPS au fost descrise alterări cum ar fi retardul fizic, glomerulonefrita, uveita, artrita, vasculita, tiroidita, polineuroradiculita, encefalomielita, stomatita ulcerativă, erupțiile urticariene etc.

Supraviețuirea anormală a limfocitelor în ALPS, indusă de apoptoza mediată de Fas, dereglează echilibrul dintre factorii antiapoptotici și cei proapoptotici și implică un risc major de dezvoltare a tumorilor maligne. La bolnavii cu ALPS au fost descrise limfoamele T- și B-, limfomul Burkitt și

cel atipic, limfogranulomatoza, cancerul glandei tiroide și mamare, cancerul de intestin gros, cel pulmonar, carcinomul bazocelular al pielii și carcinomul lingual cu celule scuamoase.

Diagnosticul de laborator denotă mai multe modificări, cele imunologice având o informație diagnostică evidentă (fig. 13).

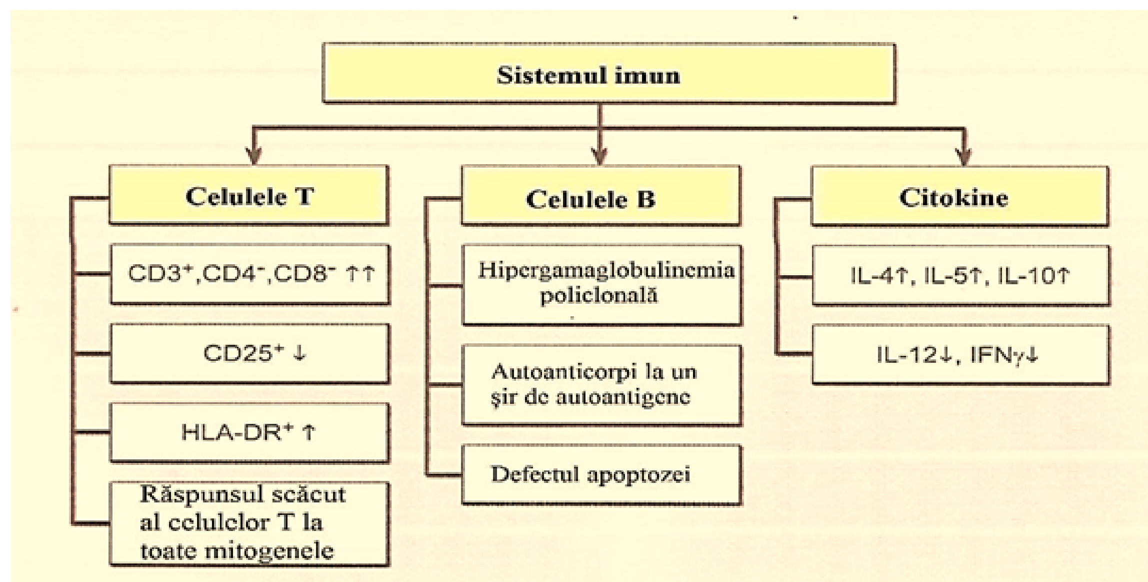


Figura 13. Sistemul imun al bolnavilor cu ALPS

Concentrația limfocitelor T DN CD3+CD4-CD8- este majorată cu peste 1% de celule αβ TCR CD4- CD8- și în absența limfocitozei absolute la rude; are loc creșterea nivelului de celule T HLA- DR+ și CD57 cu scăderea concomitentă a limfocitelor T reglatoare CD4+CD25+. Hipersensibilitatea de tip întârziat, conform testelor cutanate, este scăzută, se atestă diminuat și răspunsul celulelor T la toate mitogenele.

Imunitatea umorală se prezintă cu scăderea expresiei CD27 pe celulele B (elevarea CD27 solubil în ser). Este prezentă hipergamaglobulinemia policlonală (IgG, IgA și/sau IgM), scăderea sau/și absența răspunsului specific de anticorpi la Ag polizaharide, sinteza anticorpilor la un șir de autoantigene. Pe hemoleucogramă se constată neutropenie și eozinofilie. Sunt secretați autoanticorpi la eritrocite (reacția Coombs), trombocite, neutrofile, fosfolipide, musculatura netedă, factorul reumatoid, antigenii antinucleari. Printre citokinele secretate se constată creșterea concentrației de IL-4, IL-5, IL-10 cu scăderea nivelului de IL-12 și IFNγ.

Printre modificările de profil hematologic se constată anemie, hipersplenism, hemoliză autoimună, scăderea nivelului de Fe seric, sporirea nivelului de vit. B12. Cercetările biochimice denotă creșterea activității aminotransferazelor în caz de hepatită și proteinurie în caz de glomerulonefrită.

Managementul curativ. Terapia ALPS este direcționată spre temperarea limfoproliferării și anticiparea autoimună. În acest scop se utilizează glucocorticoizii și remediile chimioterapice. De regulă, manifestările limfoproliferative răspund la această terapie, dar se reinițiază după întreruperea ei.

Hipersplenismul este indicație pentru splenectomie, însă manevra nu previne riscul de citopenii autoimune, nici pe cel de infecții și chiar scade eficacitatea terapiei anti-D în trombocitopenie. Ultima, dar și anemia hemolitică din ALPS, răspund adecvat la curele de scurtă durată cu glucocorticoizi în doze mari. În unele cazuri pentru tratamentul manifestărilor autoimune este necesară utilizarea de lungă durată a glucocorticoizilor în doze mari. În unele cazuri pentru tratamentul manifestărilor autoimune este necesară utilizarea de lungă durată a glucocorticosteroizilor, a imunoglobulinei cu administrare intravenoasă și a remediilor chimioterapice (ciclofosfamida, azatioprină, metotrexat, clorambucil).

Prognosticul maladiei este nefavorabil.

8. SINDROMUL LIMFOPROLIFERATIV X-LINCAT (XLP)

Sindromul limfoproliferativ X-lincat *(sindromul Duncan, maladia Purtilov)* este o imunodeficiență ereditară primară rară, indusă de virusul Epstein-Barr, proces în rezultatul căruia se dezvoltă hemofagocitoză, disgamaglobulinemie, maladii autoimune și în unele tipuri - limfoproliferație malignă.

Epidemiologie. Maladia este clasificată ca XLP1, XLP2, XLP3 și în dependență de tipul defectului genetic – mutația genelor *SH2D1A*, *XIAP* și, respectiv *MAGT1*. Maladia se înregistrează cu frecvența de circa 1-3 cazuri la un milion de nou-născuți și se dezvoltă numai la peroanele de sex masculin. De regulă, sindromul debutează în intervalul de vârstă de 5 luni până la 5 ani. Dar au fost cazuri de manifestare a maladiei și la vârsta de 20 ani și mai mult. Circa 70% de bolnavi decedează până la vârsta de 10 ani.

Etiologie și patogenie. Cauza maladiei este defectul congenital al genelor *SH2D1A* , *XIAP* și *MAGT1,* ancorate pe brațul lung al cromozomului X în locusul xq25. Maladia devine manifestă după infectarea cu virusul Epstein-Barr (EBV), dar există date care denotă că infecția EBV ca precursor nu este obligatorie. Virusul EBV pătrunde în celulele B prin interacțiunea dintre gp150 al virusului cu receptorul celulei CD21. La bolnavi se dezvoltă activarea policlonală a celulelor B și replicarea necontrolată a virionului. Pentru maladia dată sunt caracteristice trei particularități: mononucleoza infecțioasă galopantă, limfom celular B (sau limfoproliferarea), disgamaglobulinemia, care progresează spre hipogamaglobulinemie.

În XLP are loc dereglarea transmiterii semnalului de la celulele B infectate cu EBV limfocitelor T și celulelor NK, activitatea citotoxică a cărora este necesară pentru eliminarea celulelor B alterate viral.

La persoanele fără XLP, pătrunderea EBV în limfocitele B conduce la activarea lor policlonală. De regulă, limfocitele B activate prin intermediul SLAM (signaling lymphocytic activation molecule) – ligand pe suprafața proprie cu receptorul SLAM de pe suprafața celulelor T și prin molecula CD48 pe limfocitele B cu molecula receptor CD244 pe celulele NK induc activarea ultimelor. Limfocitele T activate și celulele NK elimină limfocitele B infectate și produc IFN-γ (fig. 14).

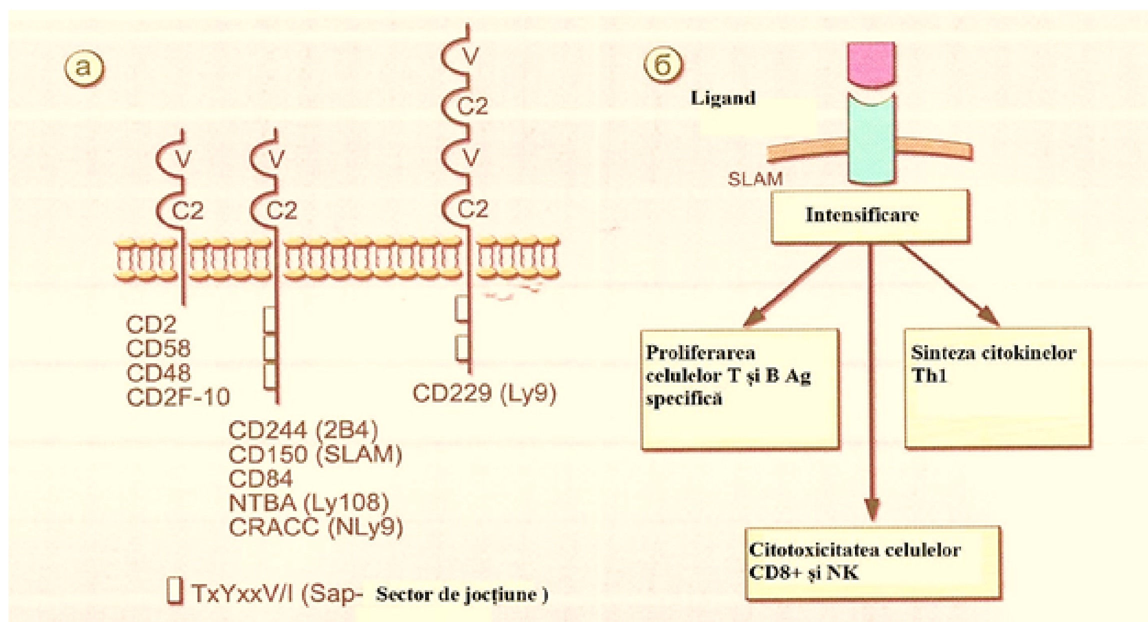


Figura 14. Structura receptorului CD2-subclasa superfamiliei receptorilor Ig (SLAM)

Concomitent, în organism se produc anticorpi antiantigene caspide ale EBV: VCA, EA ce inhibă răspândirea extracelulară a virusului.

La pacienții cu XLP mutația alterează gena *SH2D1A*, care codifică secvența aminoacidă a proteinei SAP. Defectul SAP conduce la dereglarea transmiterii semnalului activator de la limfocitele B către celulele T și NK.

Tabloul clinic. Maladia se poate manifesta clinic destul de variabil și este dependentă de tipul XLP (fig. 15 a).

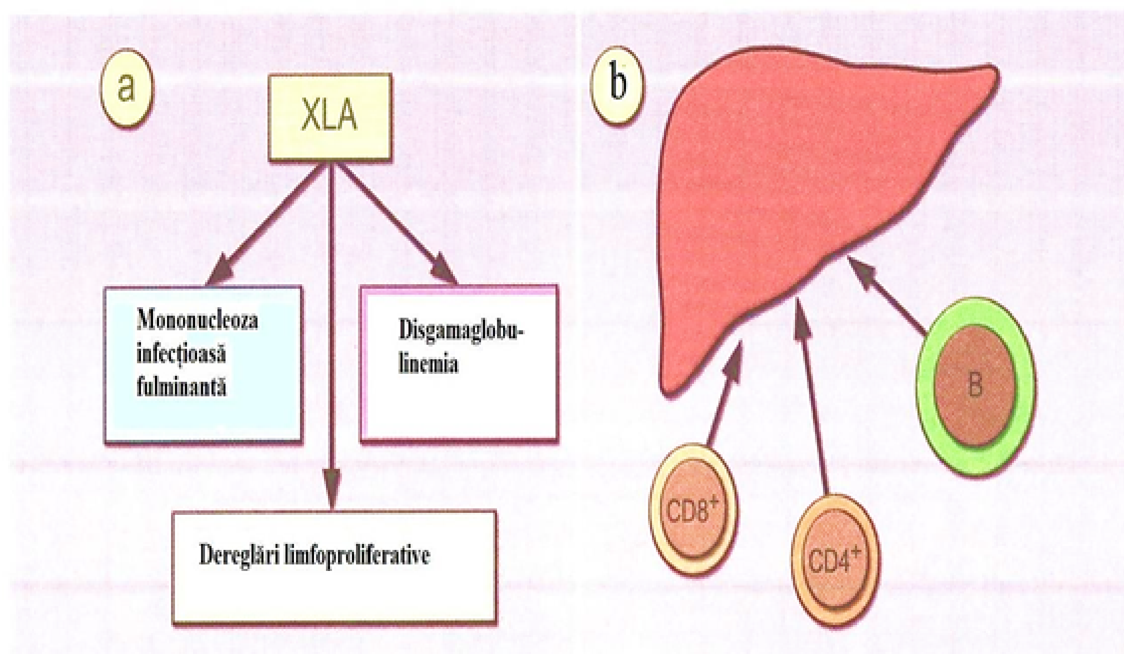


Figura 15. Manifestările clinice al sindromului limfoproliferativ X-lincat

Pentru pacienții cu XLP este caracteristică predispoziția înaltă la infecția EBV. Cea mai frecventă formă este mononucleoza infecțioasă fulminantă (circa 60-75% din cazuri), care este de fapt o limfohistocitoză hemofagocitară. Mononucleoza infecțioasă se manifestă prin limfoadenopatie, hepatosplenomegalie, angină, hipertermie și prin apariția mononuclearelor atipice în sângele

periferic. Mononucleoza infecțioasă la acești pacienți poate degrada spre necroze hepatice majore, care constituie cauza principală de deces prin XLP. Disgamaglobulinemia se întâlnește cu o frecvență de 38%, fiind tradusă de minorizarea cantitativă a imunoglobulinei de clasa G (IgG), în unele cazuri concomitent poate să crească nivelul de IgM. O manifestare clinică frecventă a XLP1 este dezvoltarea limfoamelor (fig. 15 b). În 90% de cazuri acestea își au originea în celulele B și au un sediu tipic în regiunea ileocecală. Sunt posibile, însă, și cele celulare T și NK, apoi și alte tumori. Se poate constata și hipogamaglobulinemia cu scăderea producției de anticorpi specifici și inversia coraportului CD4/CD8. De asemenea, este minor răspunsul proliferativ al celulelor T la activarea cu mitogene și antigene *in vitro*. Frecvent se constată scăderea citotoxicității celulare NK. Ca manifestare rară a XLP1 poate aparea anemia aplastică, vasculită limfoidă necrozantă, granulomatoză pulmonară limfoidă, bronșiectazii, înregistrate în circa 3% de cazuri. Tabloul clinic al patologiei se poate afișa de una sau de o combinare a stărilor descrise, dar clinica maladiei poate să difere chiar la membrii aceleiași familii.

Pentru pacienții cu XLP de tipul 2 ca și în XLP tip 1, este caracteristică predispunerea la infecția cu EBV: limfohistocitoza hemofagocitară se dezvoltă în 49% de cazuri la pacienții EVB-pozitivi și la 24% din cei EBV-negativi. Letalitatea prin histocitoză hemofagocitară în XLP2 este, însă, mai redusă. Cel mai frecvent semnalment al XLP2 este splenomegalia înregistrată în 88% de cazuri. Este un fenomen recidivant, adeseori asociat de febră și citopenie. Disgamaglobulinemia se întâlnește în 28% de cazuri, dar este frecvent de caracter tranzitor (spre deosebire de XLP1); au fost descrise cazuri de restabilire a nivelului normal de imunoglobuline.Diferența esențială între XLP2 de XLP1 este colita hemoragică (prezentă în cel puțin 19% de cazuri), care mimează histologic și clinic maladiile inflamatorii ale intestinului sau maladia Cron. N-a fost înregistrat nici un caz de limfom la pacienții cu XLP2.

Pentru pacienții cu XPL3 n-au fost constatate cazuri de derzvoltare a limfohistiocitozei hemofagocitare. Pentru aceștia este caracteristică persistența infecției cu EVB, dezvoltarea disgamaglobulinemiei, limfopeniei însoțită de complicații infecțioase, precum și frecvența înaltă a limfoamelor asociate EVB.

Diagnosticul XLP.

Anamneza. La colectarea anamnezei familiale este necesar de atenționat prezența cazurilor de decese precoce a băieților cu semne de hemofagocitoză, limfoproliferare, precum și cazurilor de colită severă la persoanele de sex masculin. La interogarea părinților trebuie de concretizat particularitățile de dezvoltare fizică a copilului, creșterea ponderală, timpul apariției, frecvența și severitatea manifestărilor intestinale, episoade de febra nemotivată, care nu răspund la terapia cu remedii antibacteriene.

Examenul fizical. Pacienții cu XLP deseori suferă de hipotrofie datorată evoluției severe a colitei. La pacienții cu XLP tip 1 și 2 pot fi observate erupții maculo-papuloase caracteristice pentru XLP. Pe fundal de citopenie, inclusiv trombocitopeniei se constată erupții hemoragice.

Pentru pacienții cu XLP este caracteristică și limfoadenopatia generalizată sau creșterea de volum a unui grup de ganglioni limfatici - în caz că se dezvoltă un limfom.

Hepatosplenomegalia este adeseori manifestarea infecției EBV cronice, limfohistiocitozei hemofagocitare sau limfomului.

Diagnosticul de laborator. Hemoleucograma denotă limfopenie (<1000 cel/μ). Pe fond de limfohistiocitoză hemofagocitară se relevă în primul rând trombocitopenie, urmată ulterior de anemie și leucopenie. Pentru aprecierea alterării organelor interne sângele periferic se testează biochimic cu aprecierea ureei, creatininei, bilirubinei, ALAT, ASAT. Majorarea nivelului de feritină, trigliceride,

minorizarea fibrinogenului se referă la criteriile limfohistiocitozei hemofagocitare. Majorarea nivelului de lactatdehidrogenază este în special caracteristică pentru limfom.

La mulți pacienți cu XLP se constată scăderea (până la valori nule) numărului de limfocite B. În unele cazuri poate fi scăderea limfocitelor T CD4 și/sau CD8. În majoritatea cazurilor la bolnavii cu XLP se testează diferite dereglări ale concentrației de imunoglobilne – scăderea tuturor claselor de Ig sau majorarea unor clase și scăderea altora.

Cercetarea molecular –genetică a genelor respective se realizează prin reacția de polimerizare în lanț și secvențierea ulterioară a produselor. Tiparea antigenelor HLA trebuie realizată imediat după stabilirea diagnosticului.

Tomografia computerizată cu contrast a toracelui și abdomenului este recomandată pentru a estima expresivitatea limfoproliferării și pentru excluderea limfomului. RMN cu contrast a creierului se realizează în cazul limfohistiocitozei hemofagocitare pentru stabilirea alterării sistemului nervos central.

Puncția măduvei osoase este necesară pentru a se confirma evoluția limfohistiocitozei hemofagocitare, precum și pentru a surprinde afectarea medulară din limfomul evolutiv.

Principii de terapie a XLP. SCID este o stare de urgență în pediatrie. Dacă SCID este diagnosticat în primele luni de viață, terapia adecvată și realizarea transplantului alogen HLA identic sau transplantul haploidentic medular sau de celule stem hematopoietice asigură supraviețuirea a mai mult de 80% din pacienți, indiferent de forma imunodeficienței. În cazul diagnosticului tardiv se dezvoltă infecții severe, rezistente la terapia administrată și supraviețuirea pacienților scade brusc. Imediat după stabilirea diagnosticului de SCID copiii trebuie să se afle în supravegherea serviciilor specializate.

Terapia XLP depinde de forma de manifestare a patologiei. Pacienților ce fac clinica mononucleozei infecțioase fulminante le este indicată administrarea de imunoglobulină în perfuzie intravenoasă, aciclovir a câte 500mg/ml și metilprednizolon - 5-6 mg/kg/diurn, interferon alfa.

Pentru hipogamaglobulinemie se recurge la terapia cu remedii antibacteriene și IGV i.v. Unii autori consideră că IGV i.v. trebuie indicată pacienților cu XLP până la manifestarea maladiei. Pe de o parte, administrarea profilactică a IGV i.v. poate asigura protecția antiinfecție, deoarece la o parte din pacienți disimunoglobulinemia se atestă chiar până la infectarea cu EVB. Însă până la moment nu au fost raportate cercetări controlate care să confirme eficacitatea tacticii date. Sunt cunoscute și cazuri de contaminare cu EVB a pacienților care au primit IGV i.v.

Pacienții cu sindromul Duncan, la care s-au dezvoltat maladii limfoproliferative, necesită chimioterapie, care include etopozid, glucocorticoizi, ciclosporină A. La unii pacienți este posibilă administrarea intratecală a metatrexatului. Metoda terapeutică radicală a pacienților cu XLP este desigur transplantul de măduvă osoasă de la un donator HLA identic. O astfel de terapie este indicată oricărui pacient, care a avut cel puțin un episod de manifestări periculoase a vieții. Circa jumătate din pacienții care au suportat transplant medular nu au produs ulterior fenomene negative.

Vizavi de tactica transplantului medular efectuat până la apariția semnelor clinice a sindromului se expun opinii controversate.

Prognosticul maladiei este unul nefast prin mononucleoza infecțioasă fulminantă în peste jumătate de cazuri, care finalizează cu deces prin necroza generalizată a ficatulul. Decesele se pot datora și maladiilor tumorale și sindromului hemofagocitar. După un transplant medular de succes prognosticul este favorabil.

9. MALADIA OMENN

Sindromul Omenn sau reticuloendotelioza Omenn, este o imunodeficiență combinată severă cu hipereozinofilie, cauzată de mutații ale genelor de activare a recombinării *Rag-1* și *Rag-2*, etc. Se caracterizează prin eritrodermie maculopapulară exudativă de tip atopic, pahidermie, descuamare,

alopecie, diaree cronică, retard staturoponderal, poliadenopatie, hepatosplenomegalie, febră. Este o formă moştenită autosomal recesivă.

Epidemiologie. Patologia se întâlneşte rar, cu o prevalență de 1:50.000.

Etiologie și patogenie. Sindromul Omenn poate fi cauzat de mutația unei serii de gene, deși majoritatea cazurilor sunt atribuite mutației în genele *RAG* (genele *Rag1* și *Rag2* sunt ancorate pe banda cromozomială 11q13); rapoartele recente descriu sindromul Omenn în absența mutațiilor *Rag*. Sindromul Omenn cauzat de mutații în *ARTEMIS, ADA, IL-RA2, IL-LRA7,CHD7* și *ligaza 4* au fost descrise în literatura medicală. Unele cazuri de acest sindrom au fost, de asemenea, găsite în asociere cu sindromul de microdeleție 22q11.

Sindromul Omenn este caracterizat prin debut precoce în perioada postnatală. Examenul biologic arată hiperlimfocitoză constantă (1000 - 2000cel/mm^3) și o hipereozinofilie. Limfocitele T circulante sunt active după cum reiese din prezența unor markeri de activare pe suprafața lor, cum ar fi $CD25^+$ și moleculele HLA-D clasa II. Fenotipul acestor limfocite T se caracterizează prin prezența unei subpopulații predominante și cvaziexclusive și care diferă de la un pacient la altul. Aceste limfocite nu sunt de origine maternă, ceea ce exclude diagnosticul diferențial de reacția *grefonului contra gazdei materno-fetale* grave din cadrul unui DISC. *In vitro*, ele proliferează slab în prezența mitogenului, dar nu sunt activate de antigene. Există o hipogamaglobulinemie adesea profund asociată cu hiper - IgE. Limfocitele B circulante nu sunt, de obicei, detectabile.

Studiul de biologie moleculară a rearanjărilor din genele *V*, *D* și *J* a arătat că hiperlimfocitoza T este cauzată de expansiunea unor clone. Interesant este faptul, că acest sindrom poate fi găsit în fratria pacienților cu o formă tipică de DISC cu absența limfocitelor B în două familii distincte, ceea ce sugerează, că sindromul Omenn este o formă de expresie fenotipică a unui DISC cu activare majoră a limfocitelor T autoreactive.

Tabloul clinic. Sindromul Omenn este prezent la scurt timp după naştere, fiind afişat, de obicei, la vârsta de 3 luni. Este un caracter similar cu alte tipuri de imunodeficiențe combinate severe (SCID). Alterarea caracteristică a pielii (eritrodermie și descuamare) și diareea cronică adesea preced infecțiile provocate de agenții patogeni virali, bacterieni și fungici.

Examenul anatomo-patologic arată în mod constant o infiltrare masivă a dermului, a epidermului și a intestinului cu limfocite T. Cu toate acestea, ganglionii, deși hipertrofici, sunt locul unei depleții limfocitare. Timusul este hipoplazic. Ulterior apar limfoadenopatia voluminoasă și hepatosplenomegalia. Este posibil, ca persoanele cu aceeași boală să nu prezinte toate simptomele sindromului.

Diagnosticul patologiei este bazat pe manifestările clinice, rezultatele testărilor imunologice și molecular-genetice. Anomaliile biologice de resort sunt hipereozinofilia medulară și sangvină, hipergamaglobulinemia E, creșterea numărului de limfocite T circulante HLA DR^+ și $CD25^+$ și hipogamaglobulinemia legată de un deficit de limfocite B.

Tratamentul standard pentru sindromul Omenn este transplantul de măduvă osoasă sau de celule stem din sângele de cordon ombilical. Îngrijirea generală este ca pentru orice pacient cu imunodeficiența severă combinată (SCID) sau cu sindromul Omenn și include izolarea pentru a preveni infecția și practicile igienice ale pieli și ale mucoasei, în timp ce pacientul așteaptă tulpina de celule reconstitutive. Un spectru larg de antibiotice poate fi administrat parenteral. Nutriția parenterală poate fi, de asemenea, utilizată pe punctul de terapie pentru diaree și în eșecul de a prospera.

10. SINDROMUL GOOD (IMUNODEFICIENȚA COMBINATĂ SEVERĂ CU TIMOM)

Sindromul Good (imunodeficiența combinată severă cu timom) prezintă o imunodeficiență primară combinată a limfocitelor T- și B- la adulți, pentru care este caracteristică susceptibilitatea la infecții bacteriene și microorganisme incapsulate, infecții oportuniste virale și fungice. Cea mai evidentă caracteristică al acestei imunodeficiențe este hipogamaglobulinemia și scăderea numărului de limfocitelor B (într-un șir de cazuri chiar absența) . Deși nu există criterii de diagnostic formale pentru această tulburare, ea a fost clasificată ca entitate distinctă de către comitetul de experți al Organizației Mondiale a Sănătății (Uniunea Internațională a Societăților Imunologice asupra imunodeficiențelor primare). Modalitatea de moștenire nu este stabilită.

Epidemiologie. Această imunodeficiență a fost primar descrisă de Dr. R. Good în anul 1954, care a monitorizat un caz de timom cu hipogamaglobulinemie la un adult. Semnele clinice ale sindromul Good apar, de obicei, în deceniile a IV-a sau a V-a de viață. Într-o revizuire literară a complicațiilor infecțioase ale acestei tulburări, vârsta medie pentru recunoașterea timomului și a hipogamaglobulinemiei a fost de 62 de ani.

Intervalul dintre debutul simptomelor inițiale și diagnosticul sindromului Good este similar cu cel observat la pacienții cu deficiențe primare de anticorpi. Sindromul Good poate apărea la copii, deși acest fapt este extrem de rar, avînd o frecvență similară la bărbați și femei. Imunodeficiența poate preceda sau poate apărea după diagnosticarea unui timom. S-a constatat, că frecvența de înregistrare a hipogamaglobulinemiei în timoame constituie 6-11%.

Etiologia și patogenia acestei maladii sunt necunoscute, deși există unele dovezi, că efectul de bază este localizat la nivelul măduvei osoase (stoparea celulelor pre-B, afectarea maturizării precursorilor eritroizi și mieloizi la unii pacienți).

Patologia sindromului Good sugerează cel puțin două posibile mecanisme patogene pentru asocierea deficitului de Ac cu timom. Prima explicație este, că citokinele, posibil secretate de celulele stromale ale măduvei osoase, pot influența atât creșterea și diferențierea precursorului timic, cât și celulelor B. A doua explicație pentru deficiența imună asociată cu timomul provine din studiile fenomenelor paraneoplazice din timom, cum ar fi aplazia pură a celulelor roșii, care arată că celulele T sau anticorpii pot inhiba direct sau indirect eritropoieza. Celulele T izolate de la pacienții cu timom pot inhiba producerea de imunoglobuline de către celulele B și creșterea celulelor pre B în controale sănătoase. Identificarea markerilor asociați cu celulele T reglatoare poate oferi informații suplimentare despre relațiile dintre aceste populații de celule (dacă există) și dezvoltarea deficitului de Ac la pacienții cu timom. În cele din urmă, un număr mare de pacienții cu timom pot inhiba producerea de imunoglobuline de către celulele B și creșterea celulelor pre-B în controalele sănătoase. Identificarea markerilor asociați cu celulele T reglatoare poate oferi informații suplimentare despre relațiile dintre aceste populații de celule (dacă există) și dezvoltarea deficitului de Ac la pacienții cu timom. Un număr mare de pacienți cu sindromul Good se confruntă cu infecții oportuniste asociate cu defecte ale imunității mediate celular.

Aplicarea clinică a acestor constatări este că s-ar putea încerca restabilirea imunității la pacienții cu un număr extrem de scăzut de celule T **CD4**$^{+}$ folosind citokine, cum ar fi IL-7, care promovează creșterea și dezvoltarea celulelor T naive sau IL-2. IL-2 și factorul de stimulare a coloniilor granulocit-macrofagale sau IL-12 care exclud numărul de celule T de memorie.

Tabloul clinic al sindromului Good. Trăsăturile clinice inițiale ale sindromului Good sunt variate. Diagnosticul inițial poate fi determinat prin identificarea unei mase mediastinale anterioare asimptomatice pe radiografia toracică. Pacienții pot acuza simptome secundare timomului în sine, precum tuse, dureri toracice, disfagie, dispnee și răgușeală. Sindromul venei cava superioară,

sindromul Horner și masele din gât au fost raportate ca manifestări inițiale ale acestei tulburări. Timomul poate fi, de asemenea, descoperit în timpul investigației de rutină a miasteniei gravis la pacienții cu vârsta peste 40 ani. În cele din urmă, pot prezenta infecție ca urmare a defectelor imunității umorale și celulare asociate cu timomul.

Cea mai frecventă cauză de infecție la această populație de pacienți este infecția sinopulmonară recurentă secundară organismelor incapsulate. Tabloul clinic este similar cu cel observat la pacienții cu agamaglobulinemie X-lincată (XLA), cu deficit imun variabil comun (CVID). Pacienții prezintă, de asemenea, infecții ale tractului urinar bacterian și ale pielii, și a fost raportat un caz de artrită micoplasmatică. Spre deosebire de XLA și CVID, infecțiile oportuniste asociate cu tulburări ale imunității mediate celular apar frecvent în sindromul Good. În special, colita și retinita cu citomegalovirus și infecția cu Candida mucocutanată sunt caracteristici importante ale acestei afecțiuni. Infecția oportunistă cauzată de Herpes simplex, herpes virusul uman varicella zoster și pneumonia provocată de Pneumocystis carinii/jirovecii au fost de asemenea descrise. Defecte izolate ale imunității mediate de celule, care dau naștere la infecții virale și fungice oportuniste au fost de asemenea descrise la pacienții cu timom.

Suspecția la sindromul Good poate apărea în cazul evoluției neobișnuite a infecției ca rezultat al dereglărilor în verigele celulare și umorale ale imunității asociate cu timom. Circa 50% dintre pacienții cu sindromul Good suferă de diaree. La un șir de pacienți cu diaree s-au identificat bacterii incapsulate, Giardia lamblia și CMV.

Microorganismele asociate cu infecțiile la pacienții cu sindromul Good sunt elucidate în tab 5.

Tabelul 5

Agenţii patogeni identificaţi în sindromul Good

Bacterii	Virusuri
Haemophilus influenzae Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus Salmonella spp Campylobacter jejuni	Citomegalovirus Herpes simplex Varicella zoster Human herpes virus 8
Fungi	**Protozoa**
Candida albicans Pneumocystis carinii/jirovecii	Giardia lamblia

În majoritatea cazurilor identificarea patogenilor nu este posibilă. Se consideră, că are loc enterocolita inflamatorie de aceeași etiologie care se observă în cazurile cu CVID. La bolnavii cu sindromul Good frecvent sunt apreciate maladii autoimune (miastenia, aplazia eritrocitară, anemia pernicioasa, diabetul, trombocitopenia).

Diagnosticul sindromului Good.

Rentgenografia toracelui în proiecția anterioară-posterioară denotă o formațiune în mediastinul anterior. Cercetarea în proiecția laterală permite delimitarea tumorii. Tomografia computerizată permite aprecierea prelungirii timomului și stadiul clinic al procesului tumoral. Concomitent, scanarea computerizată ajută evidențierea bronșiectazilor, identificarea pacienților care necesită monitorizarea în continuu de către chirurgii toracali, drenaj postural și tratament profilactic cu antibiotice, iar în unele cazuri ale terapiei substituitive intensive cu imunoglobuline.

Cercetarea histologică a timomului în sindromul Good, de regulă, identifică varianta fusocelulară (cu celule fusiforme) celulară. Carcinomul timusului în acest sindrom se întîlnește foarte rar. Se mai

identifică și alte variante histologice de timom, cum ar fi cele epitelial-celulare sau tumorile epitelial limfoide mixte.

***Caracteristici de laborator*.** Sindromul Good este frecvent asociat cu tulburări hematologice. Circa 50% de pacienți denotă anemie de divers caracter (aplastic, hemolitic, pernicios). Aproximativ 55% de pacienți suferă de leucemie și circa 20% de trombocitopenie. Neutropenia se întâlnește în 18% cazuri. Unii autori constată absența eozinofilelor în sângele periferic și măduva osoasă, alții-gamapatia monoclonală. Testarea imunologică denotă scăderea cantității de limfocite T, limfocitelor pre-B, nivelul imunoglobulinelor, precum și eozinopenia, eritroblastopenia, anemia aplastică. Limfocitele posedă activitate înalt supresorie. Perturbările imune în sindromul Good sunt elucidate în tab 6.

Tabelul 6

Perturbările imune în sindromul Good.

Indicii	Norma	Minorizați	Numărul de pacienți
IgG, IgA, și IgM serice*	0	75	75
Numărul celulelor B /%	5	33	38
CD4+ numărul celulelor T /%	11	9	20
CD4+/CD8+ (IIR)	8	22	30
Absența hipersensibilității întârziate	2	12	14
Stimularea celulelor T cu PHA	12	8	20

*Notă :un pacient avea concentrația normală de IgA și doi aveau valoarea IgM normală. Numărul total de cazuri cu timom și deficiența de Ac era 75.

Atrage atenție raportul anormal al indecelui imunoreglator ($CD4^{+}/CD8^{+}$), limfopenia de celule T CD4 și răspunsuri afectate la mitogene ale celularității serice de IgG, IgA și IgM reduse, deși există informații despre valori normale de IgA și crescute de IgM la unii pacienți. Studiile timpurii au documentat reducerea izohemaglutininelor a grupelor sangvine și valorile specifice ale anticorpilor la imunizare.

Un număr redus de celule B mature (sau chiar absența celulelor B) a fost observat în 87 % din cazuri, iar absența celulelor pre-B a fost raportată în probele de măduvă osoasă de la pacienții cu sindromul Good.

Sindromul Good trebuie suspectat la pacienții cu vârsta de peste 40 ani cu deficit de anticorpi. Infecția oportunistă, absența sau numărul redus de celule B mature ar trebui să fie indicii clinice al prezenței acestei tulburări la pacienții cu CVID presupus. Concentrația imunoglobulinelor serice trebuie luate în considerare ca parte a investigației diagnostice pentru un pacient care prezintă o masă mediastinală anterioară. O reducere a imunoglobulinelor serice, un istoric de infecții sinopulmonare recurente sau infecții oportuniste, cum ar fi CMV sau candidoza mucocutanată, ar trebui să fie indicii clinici ale prezenței sindromului Good la pacienții cu timom. Toți pacienții cu timom ar trebui să aibă valori ale imunoglobulinelor și subseturi de celule T și B cuantificate. Dacă acestea sunt normale trebuie efectuate măsurări repetate ale imunoglobulinelor la fiecare doi ani, deoarece au fost descrise cazuri de imunodeficiență progresivă.

Citometria de flux pentru enumerarea celulelor T- și B- trebuie efectuată de cel puțin șase săptămâni distanță, atunci când pacientul este clinic bine. Celulele T $CD4^{+}$ prezintă variabilitate diurnă și pot apărea modificări de până la 50% în numărul total de celule T $CD4^{+}$ ziua.

Managementul sindromului Good.

O masă mediastinală anterioară este notată pe o radiografie toracică postero-anterioară la 80% dintre pacienții cu timom. Vederile cu raze X laterale pot delimita conturul masei. Timomul poate fi o

caracteristică subtilă a radiografiei toracice și, într-un studiu, 25% dintre tumori au fost omise, cu o întârziere de diagnostic de 41 luni. Prin urmare, ar trebui solicitată o tomografie computerizată (CT) a toracelui dacă suspiciunea clinică de timom este mare, în ciuda constatărilor absente ale radiografiei toracice. Scanare computerizată a pieptului poate defini întinderea timomului și stadiul clinic al acestei tumori. În plus, o scanare CT poate contura prezența bronsiectaziei, care identifică un subgrup de pacienți care au nevoie de o legătură strânsă cu medicii toracici, drenaj postural, antibiotice profilactice și poate un tratament mai intensiv cu imunoglobulină. Riscul potențial de deteriorare a radiațiilor la pacienții cu sindroame de deficit de anticorpi poate fi investigat cu tehnici precum imagistica prin rezonanță magnetică, care este echivalentă cu CT în stadializarea acestei boli. Carcinoamele timice sunt mai puțin fecvente în această stare. Au fost observate și alte variante histologice ale timomului, cum ar fi tumorile cu celule epiteliale sau tumorile mixte epiteliale/ limfoide.

Tratamentul timpuriu este îndepărtarea sau dezmembrarea chirurgicală a tumorii, iar cel mai important indicator al pronosticului pe termen lung este completitudinea rezecției tumorii. Pacienții cu tumori avansate în stadiul 3 sau stadiul 4 necesită adesea radioterapie și chimioterapie combinată. Deși nu există studii sistematice de rezecție chirurgicașă sau tratament multimodal la pacienții cu sindrom Good, credem că principiile de gestionare a timomului ar trebuie să se aplice și acestui subgrup de pacienți, deși îndepărtarea timomului nu inversează anomaliile imunologice. Deficitul de anticorpi necesită tratament de substituție a imunoglobulinei. i.v. O revizuire retrospectivă a eficacității tratamentului cu imunoglobulină în această tulburare a arătat că 23 din 30 de pacienți au avut o reducere a numărului de infecții sinopulmonare bacteriene. Pacienții cu sindromul Good care nu au anticorpi anti - CMV sau a căror serologie CMV este necunoscută sau nu poate fi determinată, ar trebui să primească sânge CMV negativ pentru a evita riscul potențial de boală iatrogenă. Boala grefă versus gazdă este o complicație a timomului malign prudent de a folosi sânge iradiat la pacienții cu sindromul Good.

Pronosticul

Se crede că pronosticul la pacienții cu sindromul Good este mai grav decât la cei cu XLA și CVID. Într-o singură revizuire centrală a deficitului primar de anticorpi, 70% dintre pacienți cu sindromul Good erau în viață la cinci ani după diagnostic, comparativ cu aproape 100% dintre pacienți cu XLA și CVID. La 10 ani, doar 33% erau în viață comparativ cu 95% dintre pacienții cu XLA și CVID. Principalele cauze ale decesului sunt ca urmare a infecției, a bolilor autoimune sau a complicațiilor hematologice ale acestei afecțiuni. Timomul în sine nu se crede că contribuie la excesul de mortalitate în această afecțiune.

11.SINDROMUL NEZELOF(dischinezia limfocitară, displazia timică etc.)

Sindromul Nezelof este o imunodeficiență congenitală primară combinată severă, caracterizată prin mecanism de transmitere autosomal recesiv și, în cazuri rare, X-linkată cu afectarea dezvoltării timusului.

Epidemiologie .

Sindromul Nezelof se întâlnește cu o frecvență 1:20000- 1:50000 de nou născuți cu afectarea în mod egal a bărbaților și femeilor cu excepția moștenirii X-linkate,cînd au loc manifestări clinice doar la persoane de gen masculin, pe când cele de genul feminin au statut de purtător .Diferențe de etnie nu au fost constatate .

Etiologie și patogenie. Pacienții cu sindormul Nezelof au modificări a glandei timice-displazie tisulară, absența corpusculelor Hassali, hipoplazia limfoidă cu diferențierea insuficientă a cortexului

și medularei. Defectul prezintă un tip de deficit a purinei nucleozid fosforilazei cu o fosforilază neactivă ce conduce la acumularea dezoxiguanintransfosforilazei, care inhibă ribonucleotid reductaza. Ultima catalizează formarea dezoxiribonucleotidelor din ribonucleotide și, astfel, replicarea ADN-ului se supresează

Patogenetic acești pacienți nu realizează un răspuns imunologic adecvat în procesele infecțioase , nu produc anticorpi specifici la antigenele virale și bacteriene și ca rezultat manifestarea clinică a maladiilor este severă cu complicații purulente, evoluție durabilă , deseori fără vindecări și cu riscuri majore de deces.

Tabloul clinic al sindromului Nezelof.

Manifestările clinice ale sindromului sunt foarte variate : pneumonii recidivante, diaree, eczeme, limfadenite, sepsis etc. De asemenea, se constată hipoplazia timusului din contul absenței celulelor limfoide și corpusculilor Hassali . Ca rezultat al defectului verigii T-celulare se constată tendința de alterare a organismului de următorii agenți etiologici tab 7.

Semnele clinice nu sunt specificie. Copii de vârstă fragedă dezvoltă infecții severe. Radiologic se atestă bronșiectazii, emfizem pulmonar. La palpare se apreciază hepatosplenomegalie. Frecvent sunt prezente infecțiile cutano-piodermice. Alt sindrom cu incidență înaltă în unele cazuri poate fi combinat cu defectul formării catilagelor oaslor tubulare lungi, ceea ce determină întârzierea creșterii și formării acestora cu prezentare de micromielie.

Tabelul 7

Agenți etiologici frecvent depistați în sindromul Nezelof

Grupa de microorganisme	Specificități
Bacterii	*Germenii Gram negativi* • *Escherihia coli* • *Klebsiella pneumoniae* • *H. influenzae* • *Neisseria* • *Pseudomonas aeruginosa* • *Salmonella* • *Seratia* *Germenii Gram pozitvi* • *Stphylococcus* • *Pneumococcus* • *Streptococcus* • *Mycobacterium tuberculosae*
Virusuri	• Herpes simplex • Virusul Epstein Barr • Enterovirusuri • Rotavirusuri • Adenovirusuri • RS-virus • Virusul paragripal
Fungi	• Candida • Aspergillus • Nocardia
Protozoare	• Pneumocystis carinii/jiroveccii • Toxoplasma • Giardia lamblia

În pofida valorilor normale de imunoglobuline, maladiile autoimune în special anemia hemolitică este frecvent întîlnită la acești pacienți.

Diagnosticul sindromului Nezelof va indica o deficiență a limfocitelor T, în timp ce celulele B vor avea valori normale .Frecvent se apreciază deficit sever de limfocite T, dar indicele imunoreglator ($CD4^{+}/CD8^{+)}$ fiind la valorile normale. Dat fiind faptului, că imunoglobulinele ar putea fi normale sau crescute, dar disfuncționale, producerea anticorpilor specifici fiind defectă și explicând lipsa protecției antiinfecțioase. La radiografia cutiei toracice se apreciază atrofia de timus.

Diagnosticul diferențial Se va efectua cu sindromul imunodeficienței dobândite și sindromul imunodeficienței combinate severe.

Tratamentul specific în sindromul Nezelof.Se indică terapia antibicromiană, în caz de infecție bacteriană severă, imunoglobulina i.v., transplantul de măduvă osoasă, trasplant de timus

Prognosticul acestor pacienți este rezervat, decesul paote surveni până la vârsta de 4 ani în urma oricărei infeții banale

12. CANDIDOZA MUCOCUTANATĂ CRONICĂ

Candidoza mucocutanată cronică (CMCC) este o maladie autosomal recesivă, caracterizată prin deficitul prioritar de limfocite T la antigenele Candidei, care întreține o afectare micotică cronică a tegumentelor și mucoaselor. La om specia cea mai frecvent identificată este C. *albicans* (80-95% cazuri). În situații mai grave, infecția candidozică poate interesa și organele interne, uneori există și manifestări alergice. Impactul epidemiologic al CMCC se traduce de o incidență de 25% din totalul infecțiilor micotice. Se întâlnesc mai frecvent la femei decât la bărbați, iar în mediul urban mai mult decât în cel rural. Persoanele tinere (19-35 de ani) și vârstnicii (după 55-60 de ani) constituie până la 75% din toți bolnavii cu CMCC.

Etiologie și patogenie. Trăsătura distinctă a candidozei mucocutanate cronice este incapacitatea de eliminare a levurilor, prioritar *Candida albicans* și, ca rezultat, are loc alterarea de către aceste microorganizme a pielii și mucoaselor. Cauzele genetice, care conduc la dezvoltarea CMCC nu sunt elucidate complet. În cazul formelor ce asociază dezvoltarea sindromului APECED (*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*) pe cromozomul 21 se atestă gena defectă, denumită imunoreglatorul autoimun 1 *AIRE-1,* pentru care au fost apreciate circa 20 de mutații. Gena *AIRE-1* codifică proteina cu masa moleculară 58 kDa, care, posibil, este factorul de transcripție. Funcția concretă a acestuia este necunoscută.

Formele candidozei mucocutanate cronice sunt prezentate pe fig.16

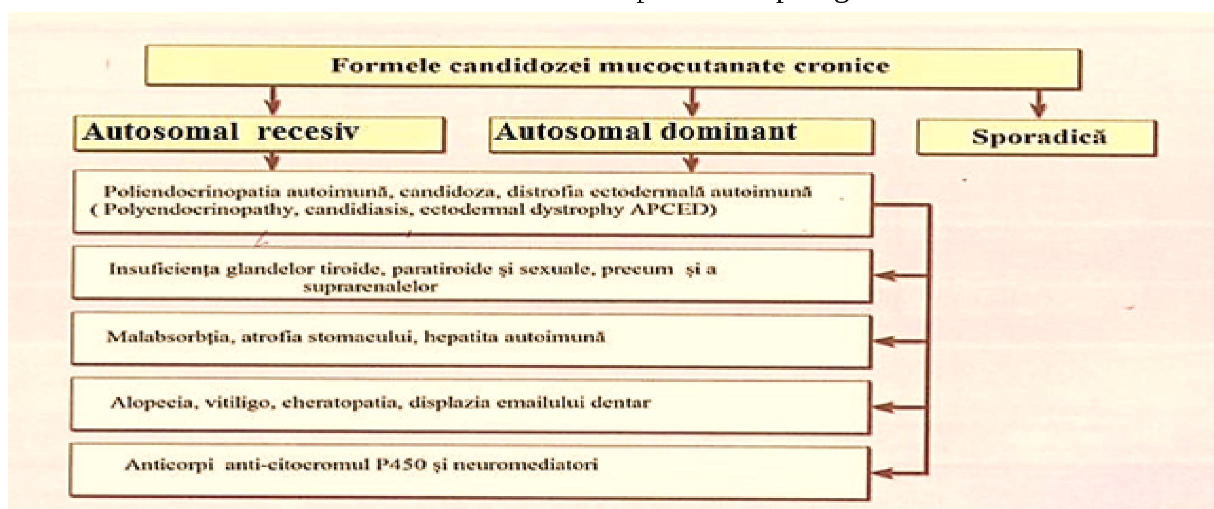


Figura 16. Formele candidozei muco-cutanate cronice

Imunologie. Pe fond de CMCC este dereglată imunitatea T-celulară. La testarea statusului imun se constată un nivel scăzut de LT, de secreție a MIF, un răspuns slab la Ag și mitogene. Răspunsul imun umoral nu este afectat. Unii autori consideră, că în acest proces se implică și deficitul de monocite și polimorfonucleare.

La primele etape de studiu asupra dereglărilor imune s-a constatat incapacitatea pacienților de a dezvolta hipersensibilitatea de tip întârziat, absența proliferării *in vitro* a celulelor T și a sintezei factorului de inhibiție a macrofagelor (MIF) la antigenele Candidei. Ulterior au fost apreciate și dezechilibre ale celulelor imunoreglatoare cu supresia funcțiilor limfocitelor Th-1 și predominarea funcțiilor Th-2, care pot defini incapacitatea organismului de a elimina agentului etiologic. Aceste date sunt argumentul posibilității de utilizare a citokinelor Th-1 în CMCC (fig. 17).

Tabloul clinic al CMCC se caracterizează prin injurii cronice recidivante ale pielii, unghiilor, mucoaselor etc., provocate de *Candida albicans*. Pe fondalul cantității scăzute de LT și al răspunsului lor proliferativ la fitohemaglutinină (PHA) se constată declinul capacității de a produce limfokine în prezența Ag la *Candida albicans*. Testele cutanate la Ag candidei sunt negative. Maladia se asociază cu afecțiunile endocrine (de regulă, autoimune, ca diabetul zaharat, anemia pernicioasă, boala Addison, disfuncții ale gonadelor). Complicațiile cele mai grave sunt insuficiența hepatică și renală.

Candidoza mucoaselor se manifestă prin stomatită (mărgăritărel), care afectează mai ales nou-născuții și sugarii, dar și vârstnicii. În caz de cronicizare a stomatitei candidozice are loc hipertrofia și alungirea papilelor linguale, care dau aspectul de limbă păroasă, inițial albă, ulterior neagră (prin oxidarea keratinei). Candidoza cutanată se manifestă prin intertrigo, granulom, unghii distrofice, fărâmicioase, alopecie parțială etc.

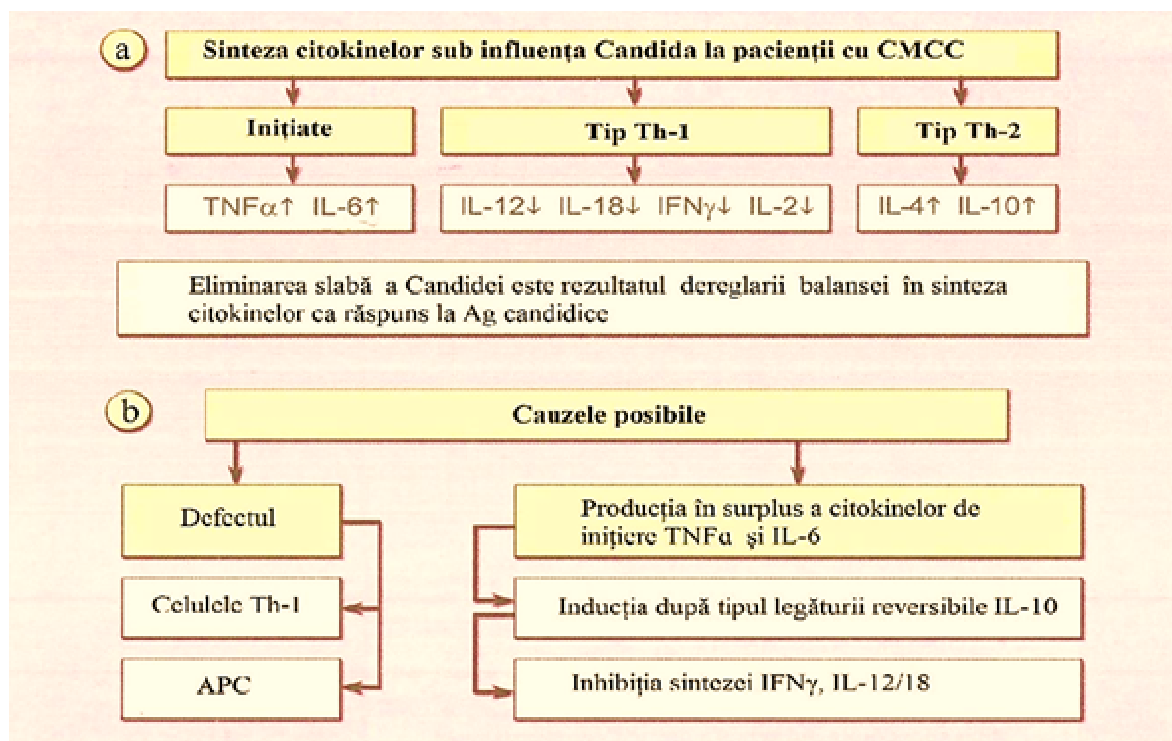


Figura 17. Imunologia candidozei muco-cutanate cronice:
a) sinteza citokinelor; b) cauzele posibile;

Metoda principală de tratament al acestei maladii este terapia antifungică, metodă destul de eficace, dar cu multe efecte secundare. Frecvent se dezvoltă rezistența agentului etiologic la terapia administrată. După finisarea tratamentului procesul poate recidiva. Terapia citokinică și, în particular, utilizarea IFN-γ este o direcție de perspectivă în tratamentul CMCC.

La nou-născuți candidoza mucocutanată are unele particularități (fig.18).

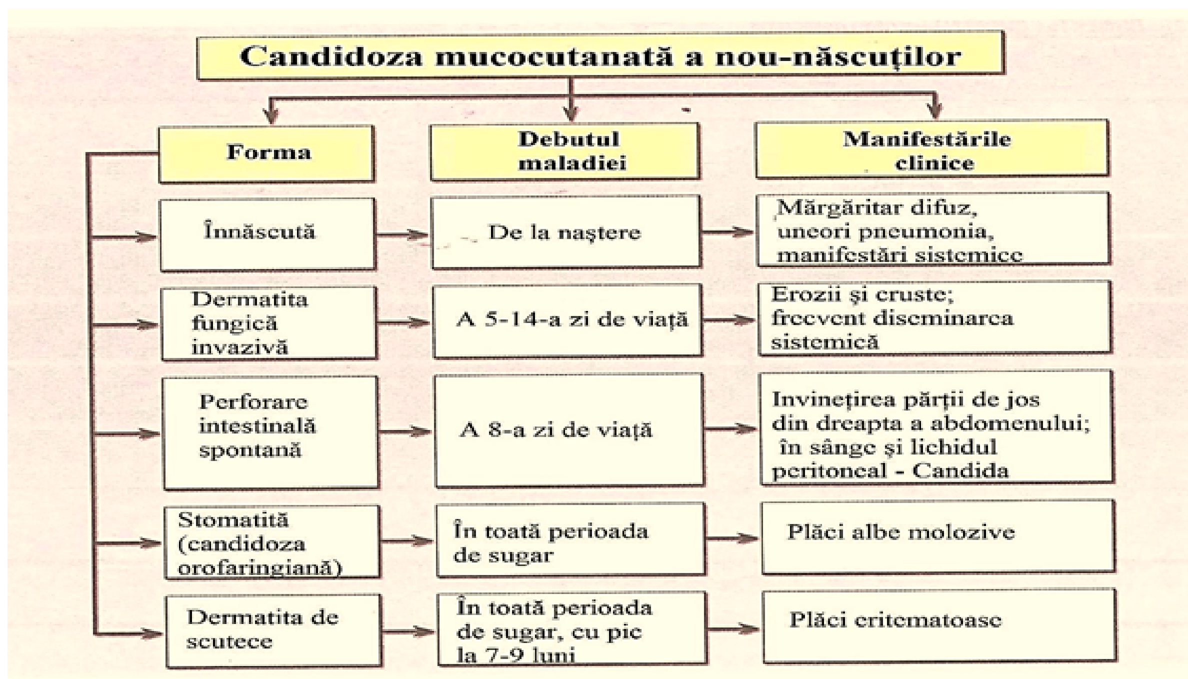


Figura 18. Candidoza mucocutanată a nou-născuților

13. HIPOGAMAGLOBULINEMIA TRANZITORIE A SUGARULUI.

Hipogamaglobulinemia tranzitorie a sugarului se înregustrează printre sugari din familiile cu diverse imunodeficiențe combinate. Este cunoscut, că în rezultatul catabolismului imunoglobulinelor claselor IgG materne la a 3-a luna de viața a copilului se constată scăderea tranzitorie a nivelului de Ac în medie de la 12,5 g/l până la 3-5 g/l. La copii sănătoși sinteza IgG proprii debutează din a doua jumătate de viața. La unii copii acest proces se începe la mijlocul anului doi. De aceea, la primul an la ei este scăzută sinteza de anticorpi și ei suferă frecvent de infecții bacteriene.

La 30% din copii în primii doi ani de viața este scăzută esențial imunitatea umorală la H. Influenzae datorită deficitului fiziologic al subclaselor de IgG.

Se poate considera, că la baza hipogamaglobulinemiei tranzitorii stă insuficiența limfocitelot T- helper, funcția cărora este fiziologic scăzută în primele luni de viața. Dar, uneori în hipogamaglobulinemie tranzitorie se apreciază gena mutantă a imunodeficienței severe în stare heterozigotă. Obligatoriu trebuie exclusă posibilitatea supresiei funcțiilor limfocitelor T-reglătoarede infecția virală latentă.

Patologia nu necesită tratamentul în majoritatea cazurilor. Trebuie exclusă administrarea preparate de gama-globulină, care pot inhiba dezvoltarea limfocitelor B proprii și sinteza anticorpilor.

Prognosticul în cazul terapiei raționale simptomatice este favorabil.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ:

1. Amatuni GS; Sciortino S.; Currier RJ.; et al. Reference intervals for lymphocyte subsets in preterm and term neonates without immune defects. J Allergy Clin Immunol 2019; 144:1674
2. Amatuni GS.; Currier RJ.; Church JA.; et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010-2017. Pediatrics 2019; 143.
3. Arora, H.; Chacon A. H.; Choudhary, S.; et al Bloom Syndrom.Int. J. Dermatol. 2014 Jul; 53(7): 798-802
4. Bonilla, F.A.;Khan, D.A.,Ballas, Z.K. et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency.In: Allergy Clin. Immunol. 2015, vol.136, nr. 5, pp.1186-205
5. Barry, JC.; Crowley, TB.; Jyonouchi, S.; et al. Identification of 22q11.2 Deletion Syndrome via Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency, J Clin Immunol, 2017;37:476.
6. Bazzregari S.; Azizi, G.; Tavakol, M. et al. Evaluation of infectious and non-infectious complications in patiens with primary immunodeficiency. Cent. Eur. J. Immunol. 2017; 42 (4):336-341.
7. Boousfiha, A.; Teddane, L.; Picard, C. et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiences. In: J. Clin.Immunol. 2018, vol.38, nr1, pp. 129-143
8. Booth, C.; Glimour, K.C.;Veys, P.; et al. X-linked lymphoprolifetative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the diases. Blood 2011: 117 (1):53-62.
9. Buchbinder D., Nugent D.J., Fillipovich A.H. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis current management, and emerging treatments. Appl. Clin. Genet.2014, Apr. 3; 55-66
10. Brown, L.; Xu-Bayford, J.; Allwood, Z.; et al Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significanty improved survival aucom: the case for newborn screening. Blood 2011; 1173243
11. Cunniff, C.; Bassetty J. A; Ellis, N.A. Bloom,s Syndrome: Clinical Spectrum, Molecular Pathogenesis, and Cancer Predisposition. Mol. Syndromul, 2017 Jan.; 8(1); 4-23.
12. Devilliers, H.; Turcu, A.; Vernier, N. et al Hiper-IgE in internal medicine. Rev. Med. Interne. 2018, may; 39 (5):332-338 (Pub Med)
13. Dorsey MJ.; Dvorak CC.; Cowan, MJ.; Puck JM.Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening, J Allergy Clin Immunol 2017; 139:733
14. Elbendary, A.M.; et al. Bloom Syndrome (Congenital Teleangiectatic Erytema), Medescape, Udated, May 21, 2018
15. Federici, S.; Calcagno, G. et al. Clinical impact of MEFV mutation in childer with periodic f fever in a prevalent western European Caucasian population. Ann Rheum Dis. 2012; 71 (12): 1961-5.16.
16. Gabdullina, D.; Ussenova, O; Morenka, M.; et al. Primary immudeficiency: modern approaches to diagnosis and therapy. In: Clinical Medicine of Kazakhstan. 2016, vol. 1 nr. 39, pp. 12-15.
17. Gattorno, M.; Hofer, M.; Federici, S.; et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann. Rheum. Dis. 2019, 78:1025
18. Geeta, Mg.; Riyaz, A.; Krishnan, C.; et al. Rapid Transition of Focal Features from Early to Mid – Adolescence in Autosomal Dominant Hyper IgE Sindrome with a STAT 3 variation. Indian J. Pediatr. 2018 jul; 85 (7): 595-596
19. Gernez Y.; Freeman, A.F..; Holland, S.M.; et al Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in the USIDNET Registry. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018, 6(3); 996-1001.

20. Jastaniah, W.; Sccessful treatment of mature B-cell lymphoma with rituximab-bazed chettherapy in a patient with Bloom syndrome. Pediatr. Blood Cancer. 2016, dec.14.
21. Kanegae, MPP.; Barreiros LA.; Sousa JL.; et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiencies using trecs and kreacs: Second pilot study in brazil. Rev Paul Pediatr 2017;35:25
22. Karthik, R.; Mohan, N.; Ravi, K.; et al. Cutaneous manifestations of internal malignancy. International Journal of Contemporary Medical Research 2017; 4(4): 935-939
23. Kelleher P. Misbah S.A. Whati is Good's syndrome ? Immunological abnormailitie in patients wih thymoma . J. Clin. Pathol. 2003, 56(1), p 12-16
24. Kligman, R. M.; Stanton, B. M; Geme, St. J. et al. Nelson Texbook of Pediatrics. Elsevier, 2015, vol. 1. Pp. 1369-1387.
25. Kwan, A.; Abraham, R.; Currier, R.;et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA 2014; 312:729
26. Kwan, A.; Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. Semin Perinatol 2015; 39:194
27. Lehman, H. Skin manifestations of primary immune deficiency. In: Clin. Rev. Allergy Immunol. 2014, vol. 46, nr.2, pp. 154-168.
28. Lucke, B. A.; Dasu, T.; Verbsky, J. W.M Laboratory diagnosis of primary immunodeficiens. In: Clin Rev Allergy Immunol. 2014, vol. 46, nr. 2, pp. 154-68.
29. Modell, V.; Gee, B.; Lewis, D.B.; et al. Global study of primary immunodeficiency diseases (PI) –diagnosis, treatment and economic impact: an updated report from Jeffrey Modell Foundation. In: Immunol. Res. 2011, vol. 51, nr.1, pp.61-70.30.
30. Malaton O., Reicher B., Barda-Saad M. Wiskott-Aldrich syndrome protein-dynamic regulation of actin homeostasis: from activation through function and signal termination in T lymphocytes. Immunol. Rev. 2013 Nov; 256 (1):10-29
31. Michiel, H.; Schoenaker, D.; et al Immunodeficiency in Bloom,s Syndrome. J. Clin. Immunol. 2018, 38:35-44
32. Nichols, K. E.; Marsh, R.A.; The X-Linked Lymphoproliferative Syndromes. Stiehm,s Immune Defi ciencies.Editied by Sullivan K.E.; Stiehm E.R. 2014, pp.475-491.
33. Ozen, S.; Demirkaya, E.; et al. EULAR recommendation for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016; 75(4):644-651. Doi:10.1136/annrheumdis 2015- 208690
34. Pachlopnik Schimid J.; Canioni, D.; Moshous, D.; et al. Clinical similarities and differences of patiens with X-linked lymphoproliferaive syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). Blood, 2011,117(5) 1522-1529.
35. Perez, E.; Orange, J. S.; Bonilla, F.; et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. In: Jornal of Allergy and Clinical Immunology. 2017. Vol. 139, pp. SI-S4636.
36. Pena-Lopez, S.; Monteagudo, B.; Fernandez-Jorge, B.; et al. Cutaneous manifestations inan infant with Hith hyper-IgE syndrome.An Pediatr. (Barc.), 2019 may; 90 (5): 319-320 (PubMed)
37. Picard, C.; Al-Herz, W.; Bousfiha A.; et al. Primary Immunodeficiency Diaseases: an Upadate on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 2015; 35:696
38. Ponsford, M.J.: Klocperk, A.; Pulvirenti, F.; et al Hiper-IgE in the allergy clinic-when is it primary immunodeficiency? Allergy, 2018 Nov.; 73 (11):2122-2136
39. Rechavi, E.; Lev, A.; Simon AJ.; et al. First Year Israeli Newborn Screening for Svere Combined Immunodeficiency-Clinical Achievements and Insights. Front Immunol 2017;

40. Rosales-Solis, G.M.; et al. Bloom syndrome. Clinical manifestation and chromosomal study in a Mexican child, Gac. Med. Mex. 2016; 152:747-8
41. Sandlund, J.T.;Shurtleff, S.A.; Onciu, M; et al. Frecvent mutations in SH2D1A (XLP)in males resenting With High-grade mature B-cell neoplasms.Pediatr.Blood Cancer 2013; 60(9), pp.85-87.
42. Shearer,W. T.; Fleisher, T. A.; Buckley, R, H. et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and ther close contacts. In: Allergy Clin Immunol. 2014, vol. 133, nr. 4, pp. 961-966
43. Shearer, W.; Dunn, E.; Notarangelo, L.; et. al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Tratament Consortium experience. J Allergy Clin Immunol 2014; 133:1092
44. Vries, E.; Cordona, A.A.; Lotiff, A.H.; et al. Patienf-Centred Screning for Primary Immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 Update (ESID). In: Clin. Exp.Immunol. 2012, vol. 167, nr.1, pp. 108-19
45. Корсунский, И. А.; Гордукова, М. А.; Козлов, И.Г.; Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружениюю В: Медицинская иммунологияб 2017, т. 19. н. 5, с.505-512.
46. Манжуова, Л.Н.; Булегенова, М. Г.; Ковзель, Е.Ф. Тяжелый комбинированный иммунодефицит. Клинический протокол диагностики и лечения. №11. Министерство Здравоохранения Республики Казахстан.

Anexa 1

Standardele de referință ale indicilor statusului imun la copii și adulții aparent sănătoși de diverse vârste

Vârsta / Indicii	1-3 luni	4-12 luni	12-24 luni	2-5 ani	6-8 ani	9-11 ani	12-15 ani	16-18 ani	Adulți
Eritrocite abs. 10^6/l	3,8-5,4	3,8-5,13	3,7—5,0	3,9-5,1	4,0-5,2	4,0-5,2	4,1-5,3	4,1-5,3	4,0-5,1 B
Hemoglobina g/l	110-140	110-135	110-135	115-135	115-155	115-155	120-160	132-164 B	132-164 B
Hematocrit %	34-42	34-42	33-39	33-39	33-42	35-45	35-45	36-49	42-51 B
Trombocite 10^3/l	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400
Leucocite 10^3/l	7-13	7-12	7-12	6,1-10	4,8-9	4,8-8	5,2-8	4,0-9,0	4,0-9,0
Granulocite %	18-36	20-40	23-43	34-56	43-59	43-59	45-61	48-78	48-78
Granulocite abs.	1,26-4,68	1,4-4,8	1,6-5,1	2,0-5,6	2,0-5,3	2,0-4,7	2,3-4,8	2,040-5,8	2,040-5,8
Monocite %	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	3-11
Monocite abs.	285-500	285-500	285-500	285-500	285-500	285-500	285-500	90-600	90-600
Limfocite %	55-78	45-79	44-72	38-64	36-43	36-43	36-43	19-37	19-37
Limfocite abs.	2,9-8,8	3,6-8,8	2,18-8,27	2,4-5,81	2-2,7	2-2,7	2-2,7	1,2-3	1,2-3
$CD3^+$ (T-total) %	55-78	45-79	53-81	62-80	66-76	66-76	66-76	55-80	55-80

	1-3 luni	4-12 luni	12-24 luni	2-5 ani	6-8 ani	9-11 ani	12-15 ani	16-18 ani	Adulți
$CD3^{+}$ (T-total) abs.	2,07-6,5	2,2-6,4	1,46-5,44	1,61-4,23	1,4-2,0	1,4-2,0	1,4-2,0	0,8-2,2	0,95-1,8
$CD4^{+}$ (T helper) %	41-64	36-61	31-54	35-51	33-41	33-41	33-41	31-51	31-51
$CD4^{+}$ (T helper) abs.	1,4-5,1	1,7-4,6	1,0-3,6	0,9-2,8	0,7-1,1	0,7-1,1	0,7-1,1	0,6-1,6	0,57-1,1
$CD8^{+}$ (T citotoxice) %	16-35	16-34	16-38	22-38	27-35	27-35	27-35	12-30	19-35
CD8 abs.	0,65-2,45	0,72-2,49	0,58-2,16	0,6-1,9	0,6-1,9	0,6-1,9	0,6-1,9	0,2-0,65	0,45-0,85
CD4/CD8	1,3-3,5	1,2-3,5	1,0-3,0	1,0-2,1	1,1-1,4	1,1-1,4	1,1-1,4	3-2,4	1,5-2
CD16 %	5,2-17,3	6,2-18,2	7,5-18,7	7,5-19,5	10,6-22,4	10,6-22,4	9,9-22,9	6-20	7-20
CD16 abs.	0,32-1,14	0,04-0,9	0,8-1,0	0,096-1,3	0,096-1,3	0,096-1,3	0,1-0,5	0,15-0,6	0,18-0,42
CD19+ LB %	19-31	19-31	19,4-30,4	21-28	12-22	12-22	12-22	5-19	6-19
CD19+ LB abs.	0,5-1,5	0,5-1,5	0,54-1,34	0,7-1,3	0,3-0,5	0,3-0,5	0,3-0,5	0,1-0,5	0,15-0,4
CH50	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	
IgG g/l	3,3-9,1	3,2-12,8	4,6-14,6	8,8-15,4	9,7-11,7	9,4-16,6	9,7-20	4,7-16,2	7-16
IgA g/l	0,1-0,2	0,09-0,72	0,1-1	0,3-1,5	0,9-1,9	0,9-2,9	1-2,3	0,6-2,6	0,7-4
IgM g/l	0,4-1,2	0,15-1,73	0,6-1,8	0,8-1,6	0,8-1,9	0,6-2	0,6-2	0,5-2,1	0,4-2,3
IgE UI/ml	0-30	0-30	0-40	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100